Aus der Klinik für Klauentierkrankheiten und
Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin
und
aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
des Universitätsklinikums Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG VON BLUTBESTANDTEILEN BEI ZIEGEN DURCH EXTRAKORPORALEN KREISLAUF UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER GERINNUNGSFAKTOREN

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christine Mehlhorn
Tierärztin aus Berlin

Berlin 1985
Journal - Nr. 1226

Aus der Klinik für Klauentierkrankheiten und
Fortpflanzungskunde
des Fachbereichs Veterinärmedizin

und

aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
des Universitätsklinikums Charlottenburg
der Freien Universität Berlin

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE BEEINFLUSSUNG VON BLUTBESTANDTEILEN BEI ZIEGEN DURCH EXTRAKORPORALEN KREISLAUF UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER GERINNUNGSFAKTOREN

INAUGURAL - DISSERTATION

zue Erlangung des Grades
eines Doktors der Veterinärmedizin
an der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Christine Mehlhorn
Tierärztin aus Berlin

Berlin 1985

Journal - Nr. 1226

Gedruckt mit Genehmigung
des Fachbereiches Veterinärmedizin
der Freien Universität Berlin

Fachbereichsleiter: Prof.Dr.F. H ö r c h n e r

Referent: Prof.Dr.H. P l o n a i t

Korreferat: Prof.Dr.E.-S. B ü c h e r l

Tag der Promotion: 7.Juni 1985

MEINEN LIEBEN ELTERN

in Dankbarkeit gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549615_0034

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1	Einleitung	5
2	Problemstellung	6
3	Zielsetzung	7
4	Literatur	8
4.1	Funktion der Herz-Lungen-Maschine und ihre Auswirkungen auf Blut und Organismus	
4.2	Blutgerinnung und Heparinisierung	12
4.3	Hämatologische Normalwerte der Ziege	14
4.4	Wirkung von Inhalationsnarkose und HLM auf die Ziege	15
5	Material und Methodik	20
5.1	Tiermaterial	20
5.2	Blutuntersuchungen	21
5.3	Sektion und Histologie	25
5.4	Auswertung der Daten	26
5.5	Versuchsaufbau	26
5.5.1	Voruntersuchungen	26
5.5.2	Versuchsreihe A	27
5.5.3	Versuchsreihe B	27
5.5.4	Versuchsreihe C	30
6	Ergebnisse	32
6.1	Voruntersuchungen	32
6.2	Versuchsreihe A	36
6.3	Versuchsreihe B	46
6.3.1	Überlebende	46
6.3.2	Nicht-Überlebende	52
6.4	Versuchsreihe C	56
6.4.1	Überlebende	56
6.4.2	Nicht-Überlebende	60

		Seite
7 Diskussion		79
7.1	Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Literaturangaben	79
7.2	Heparinabbau - Eigene Untersuchungen und Literatur	80
7.3	Eigene Ergebnisse bei der Anweundung der HLM bei Ziegen. Erörterung der Problematik	81
8 Zusammenfassung		90
9 Summary		92
10 Literatur		94

1 EINLEITUNG

In der Abteilung für Experimentelle Chirurgie im Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin wird unter der Leitung von Herrn Professor Dr.med.E.S. Bücherl an der Entwicklung eines "Künstlichen Herzens" gearbeitet. Die tierexperimentelle Erprobung der Kunstherzmodelle ist bisher an Jersey-Kälbern durchgeführt worden. Mit zunehmenden Überlebenszeiten der Versuchstiere - bis zu einem halben Jahr und länger - wurde die Gewichtszunahme zum Problem, weil die damit einhergehende notwendige Steigerung des Herz-Zeit-Volumens nur begrenzt durch eine Frequenzsteigerung der starren Herzpumpe möglich ist. Als neue Versuchstiere wurden daher ausgewachsene Ziegen erprobt. Ihre Größen- und Gewichtsverhältnisse ähneln denen des Menschen, und deswegen schienen sie für die Implantation einer menschenadäquaten Herzpumpe besonders geeignet. Bei den ersten Versuchen traten jedoch Komplikationen auf, die bisher bei Kälbern in diesem Ausmaß nicht beobachtet wurden. Massive postoperativ auftretende Blutverluste ließen auf eine Dysfunktion des Gerinnungssystems schließen, die nicht beherrscht werden konnte.

Die von mir durchgeführten Untersuchungen sollten zeigen, wie die Blutgerinnung der Ziege durch die HLM beeinflußt wird, inwiefern die Blutbestandteile geschädigt oder verändert werden und wie die Ziege auf die Narkose mit zweistündiger Perfusion, aber ohne weitere Manipulationen, reagiert. Vorangestellt wurden Messungen, in denen zum einen Gerinnungs-Kontrollwerte von unbehandelten, klinisch gesunden Ziegen aufgenommen wurden, sowie zum anderen der unbeeinflußte Heparinabbau in der Ziege beobachtet wurde.

2 PROBLEMSTELLUNG

Bei Ziegen sind bisher nirgendwo Kunstherzimplantationen durchgeführt worden, so daß keine Erfahrungen über Versuche dieser Art vorlagen. Deshalb wurde bei der Umstellung auf das neue Versuchstier Ziege das standardisierte Operations- und Implantationsverfahren, das für das Kalb erarbeitet worden war, angewendet. Bei sieben Ziegen wurde ein künstliches Herz implantiert. Die Experimente mußten aber bereits einige Stunden bis zwei Tage nach der Operation abgebrochen werden. Fortlaufend wurden größere Blutmengen über die Drainage aus der Brusthöhle entfernt. Es wurde zwar versucht, die Volumenverluste durch Bluttransfusionen auszugleichen, doch die Blutungen kamen nicht zum Stillstand. Maßgeblich hierfür war, daß die Gerinnungsfähigkeit nicht in ausreichendem Maße wiederhergestellt werden konnte.

Bei den Sektionen zeigte sich, daß die gewebigen Verbindungsstücke zwischen dem Implantat und den Gefäßen sowie die Nahtstellen selbst nicht, wie zu erwarten, fibrinös verklebt, sondern durchlässig geblieben waren. Auch diese Befunde sprachen für ein mangelndes Blutgerinnungsvermögen.

Aus diesen Befunden wurde gefolgert, daß sowohl der operative Eingriff als auch der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei der Ziege als Ursachen für eine folgenschwere Schädigung des Blutes und/oder anderer Organe in Betracht zu ziehen sind. Es stellte sich daraufhin die Frage, ob die Ziege für Experimente dieser Art überhaupt geeignet ist.

3 ZIELSETZUNG

Um Aufschluß über die Ursachen des Mißlingens der Experimente mit Ziegen zu erhalten, wurde eine Versuchsreihe durchgeführt, die Gegenstand dieser Arbeit ist. Es wurde angestrebt, nur die für eine Kunstherzimplantation unumgänglichen Manipulationen am Tier durchzuführen und die Reaktionen des Organismus darauf zu beobachten.

Vorangestellt wurde eine orientierende Untersuchungsreihe mit Ziegen, in der Kontrollwerte mit den Methoden ermittelt wurden, die auch später bei den Versuchen angewendet werden sollten.

In einer Versuchsreihe über den Heparinabbau in der Ziege sollte diejenige Heparindosierung ermittelt werden, die einerseits eine genügende Gerinnungsaufhebung während der Perfusion gewährleisten und andererseits keine Neutralisation durch Protamin erfordern würde.
Im Mittelpunkt stand die zweistündige Perfusion durch die HLM. Diese Perfusionszeit wird auch etwa für die Implantation eines künstlichen Herzens benötigt. Präoperativ, intra- und postoperativ wurden in regelmäßigen Abständen Blutproben entnommen. Zur Abschätzung der Hämolyserate wurden die Erythrozyten gezählt, der Hämatokrit und das Plasma-Hämoglobin bestimmt. Die Thrombozytenzählung sowie die Durchführung von Gerinnungstests wurden zur Beurteilung des Blutgerinnungsverhaltens herangezogen. Weiterhin wurden die Leukozyten gezählt und die Elektrolyte bestimmt. Intraoperativ wurden zusätzlich Blutgasanalysen durchgeführt, der arterielle Druck und das EKG aufgezeichnet.

4 L I T E R A T U R

4.1 Funktion der Herz-Lungen-Maschine und ihre Auswirkungen auf Blut und Organismus

Für die Implantation eines künstlichen Herzens ist der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) Voraussetzung (Abb.1).

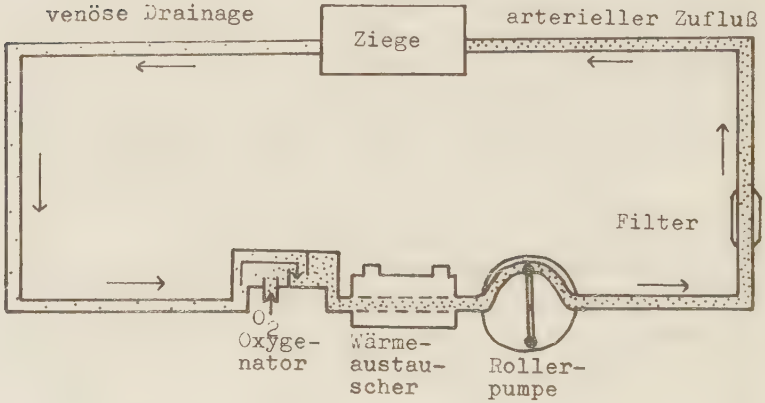


Abb.1: Herz-Lungen-Maschine

Sie hat die Aufgabe, für einen bestimmten Zeitraum einerseits die Pumparbeit des Herzens zu übernehmen und zum anderen, die Lungenfunktion zu ersetzen. Dazu wird das venöse Blut aus den zentralen Venen entnommen, welches allein durch Schwerkraft in das extrakorporale System fließt. Die Atemfunktion der Lunge wird durch einen Oxygenator übernommen. Hierfür stehen Schaum-, Schei-

ben- und Membranoxygenatoren zur Verfügung. Die Bluttemperatur wird durch einen Wärmeaustauscher konstant gehalten. Mit Rollerpumpen, die die Funktion des linken Herzventrikels übernehmen, wird das oxygenierte Blut in das arterielle Gefäßsystem zurückgepumpt. Da sich in der HLM biologische und Fremdkörper-Aggregate bilden können, wird das Blut, bevor es wieder in den Körper gelangt, durch einen Millipore-Filter geleitet, um solche Aggregate abzufangen.

Die Auswirkungen der HLM auf den Organismus und das Blut sind mannigfaltig (REIDEMEISTER, 1973). Bei jedem Einsatz kommt es in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer und dem verwendeten Oxygenatortyp zu einer Schädigung der geformten und nicht geformten Bestandteile des Blutes. Die Ursachen sind teils unphysiologische Kunststoffmaterialien, mit denen das Blut beim Durchfließen der Schläuche, des Oxygenators und des Wärmeaustauschers in Kontakt kommt. Weiterhin sind die Blutbestandteile vor allem in den Rollerpumpen starken mechanischen Kräften ausgesetzt. Außerdem treten an Verbindungsstellen und Aufgabelungen der Schläuche ungünstige Strömungsverhältnisse auf, die zu einer weiteren Traumatisierung beitragen. Die Erfahrung zeigt, daß die Blutschädigung durch Membranoxygenatoren geringer ist als durch die älteren Schaum- oder Scheibenoxygenatoren. Trotzdem verkürzt sich die normale Überlebens-Halbwertszeit der traumatisierten Erythrozyten, so daß die Hämolyse sich in geringem Maße postoperativ fortsetzt. Die starke Abnahme der Thrombozytenzahl zu Beginn der Perfusion und ihr langsamer Wiederanstieg nach Perfusionsende wird allgemein beobachtet. Als Ursache für dieses Phänomen wird eine Aggregationsneigung der Thrombozyten angesehen (SCHRICKER u.a., 1976). Diese Thrombozytenaggregate werden entweder in den Millipore-Filtern abgefangen, oder sie bleiben in der Mikrozirkulation hängen. Neue Untersuchungen an Hunden zeigen jedoch, daß ein großer

Teil der Blutplättchen in der Leber gespeichert wird (De LEVAL u.a., 1975). Nach Beendigung der Perfusion kehrt ein großer Teil der Thrombozyten in funktionsfähigem Zustand in den Blutkreislauf zurück. Gleichzeitig nimmt die Fähigkeit der in der Zirkulation verbleibenden Thrombozyten zur Adhäsion und Aggregation ab. Eine eindeutige Klärung, welche Faktoren nun für den starken Abfall der Plättchen bei Perfusionsbeginn verantwortlich sind und welche Veränderungen sie erfahren, steht jedoch bis heute noch aus.
Desgleichen fallen auch einzelne Gerinnungsfaktoren bereits bei Operationsbeginn ab und kehren nach Ende der Perfusion etwa innerhalb von 48 Stunden wieder in den Normbereich zurück. Der Abfall der Gerinnungsfaktoren Fibrinogen, Prothrombin und der Faktoren V, VII und VIII sowie die gesteigert einsetzende fibrinolytische Aktivität sprechen für eine erhöhte Umsatzrate der zirkulierenden Plasmaproteine. Die Abbauprodukte der denaturierten Proteine sind im Blut nachweisbar. An der Innenoberfläche der blutführenden Teile der HLM schlagen sie sich als wachartiger Film nieder. Man nimmt an, daß postoperative Gerinnungsstörungen, die in 10 Prozent der Operationen mit HLM auftreten, meist auf einen Abfall des Fibrinogens, eine gesteigerte Fibrinolyse durch Aktivierung des Plasminogen-Prothombin-Systems oder auf einen starken Abfall der Thrombozyten zurückzuführen sind (REIDEMEISTER, 1973). Das Ausmaß der Gerinnungsstörungen hängt entscheidend von der Perfusionszeit ab, ebenso gibt es einen Zusammenhang zum Grad der Hämolyse (SCHRICKER u.a., 1976).

Die Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt während der HLM-Zeit hängen fast ausschließlich von der Flußrate der Perfusion ab. Während es bei ausreichenden Flußraten nur zu einer geringen Azidose kommt, können bei schlechter Perfusion erhebliche Basendefizite auftreten. Diese entwickeln sich, wenn bei zu geringer Perfusion der intra-

zelluläre Sauerstoffpartialdruck unter 4 mm Hg absinkt, weil es dann durch den Pasteur-Effekt zum Übergang auf die anaerobe Glykolyse kommt. Die Folge ist eine Anhäufung der sauren Stoffwechselprodukte Pyruvat und Laktat. Ein Maß für die anaerobe Belastung während der extrakorporalen Zirkulation stellt die über den normalen Laktat/Pyruvat Quotienten hinaus angesammelte Milchsäure dar, das sogenannte Exzeß-Lactat (REIDEMEISTER, 1973).

Die typischen mehr oder weniger ausgeprägten Veränderungen des Elektrolythaushalts während und nach extrakorporaler Zirkulation sind bei den Anionen eine Zunahme des Laktats, Pyruvats, anorganischen Phosphats und des Chlors sowie eine Abnahme des Bikarbonats, und bei den Kationen eine Abnahme des Natrium, Kalium und Calcium. Diese Veränderungen im Elektrolythaushalt hängen unter anderen auch von der Primärfüllung der HLM ab. Schwere Hyponatriämien, Hypokaliämien sowie Hypocalcämien können auftreten, wenn nicht rechtzeitige Substitution vorgenommen wird. Da die Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts sehr häufig vorkommen, sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen erforderlich, die auch in der frühen postoperativen Phase fortgeführt werden müssen.

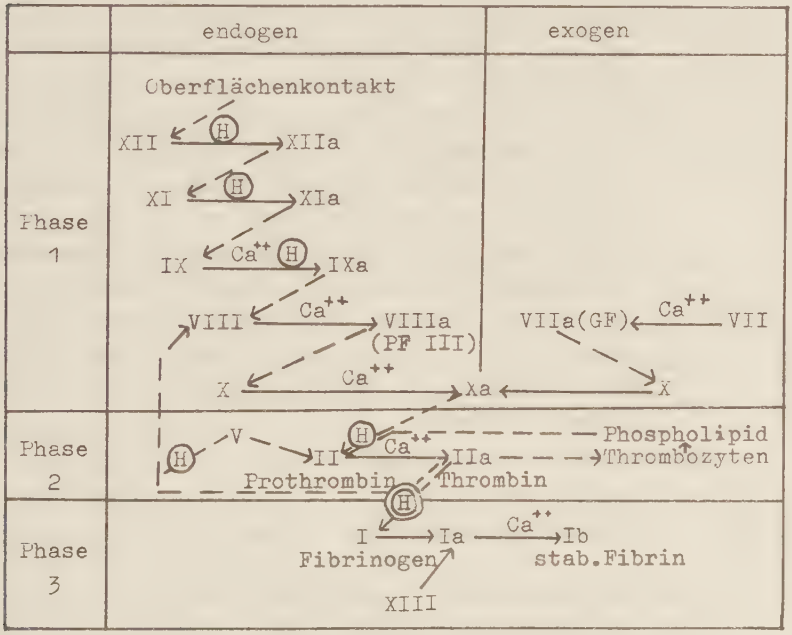
Die Anwendung der HLM führt oft auch zu einer beträchtlichen Störung des respiratorischen Systems. Unter dem Oberbegriff des "post-perfusion lung syndrome" wird eine Reihe von Symptomen zusammengefaßt, die letztlich alle dazu beitragen, daß die Arterialisierung des venösen Blutes in der Lunge so gestört ist, daß der postoperative Verlauf dadurch entscheidend beeinflußt werden kann. Die Ursachen, die zu einer Perfusionsstörung mit Bildung eines intrapulmonalen Shunts führen, sind bis heute noch nicht ausreichend geklärt. In Frage kommen multiple Mikroembolien durch das Sludge-Phänomen (intravasale Gerinnung mit Mikrothrombenbildung) und ein erhöhter pulmonaler Gefäß-

widerstand infolge von Histamin- und Serotoninfreisetzung. Durch die verminderte Perfusion, auch während der HLM-Zeit, kommt es zu einer Abnahme des Dipalmitatlecithins, was zu einer Verminderung der Oberflächenspannung der Alveolen führt. Hieraus können erhebliche Ventilationsstörungen resultieren. Auch postoperativ auftretende Schmerzen und nicht abgehustetes Bronchialsekret können zu einer Einschränkung der ventilatorischen Kapazität beitragen (REIDEMEISTER, 1973; DUDZIAK, 1967; NAHAS u.a., 1965; BYRICK u.a., 1978).

4.2 Blutgerinnung und Heparinisierung

Für den Einsatz der HLM ist es erforderlich, die Blutgerinnung für die Dauer der Perfusion aufzuheben.
Der Gerinnungsvorgang besteht aus einer Kette enzymatischer Reaktionen, die als Enzymkaskade zu verstehen ist, das heißt, die Freilegung eines aktiven Enzyms aus einer inaktiven Vorstufe führt zur Freilegung des nächsten etc., wobei allerdings an manchen Stellen der Kette zwei oder mehr Komponenten zusammenwirken müssen (SCHMUTZLER, 1982). (Abb.2). Auslösend für den Gerinnungsvorgang kann eine Berührung benetzbarer Oberflächen sein, woraufhin der Faktor XII aktiviert wird. Ein schnellerer zweiter Weg zur Fibrinbildung wird eingeschlagen, wenn bei Gewebsverletzung ein in der Gewebeflüssigkeit vorhandenes Lipoprotein (Gewebsthromboplastin) freigesetzt wird und mit dem Blut in Berührung kommt. Bei dieser sogenannten exogenen Gerinnung wird ein Komplex aus Gewebsthromboplastin, Faktor VII und Calcium gebildet, der genau wie der aus Faktor VII und IXa gebildete Komplex imstande ist, den weiteren Verlauf der Gerinnung zu beeinflussen. Die unter-

schiedlichen Möglichkeiten der Gerinnungseinleitung durch das endogene und das exogene System werden als Phase 1 der Blutgerinnung bezeichnet. Phase 2 wird die daran anschließende Bildung von Thrombin aus Prothrombin genannt. Die Umwandlung von Fibrinogen in das stabile Fibrin endlich ist Phase 3((VINAZZER, 1979). Die Aufhebung der Blutgerinnung wird durch parenterale Gabe von Heparin erreicht. 200 IE genügen in vitro, um 100 ml Blut ungerinnbar zu machen (FORTH u.a., 1980). Bei den Kälbern wurden 300 IE/kg Körpergewicht verabreicht, WILLIAMS und Mitarbeiter (1976) heparinisierten Ziegen mit 200 IE/kg.



GF: Gewebefaktor
PF: Plättchenfaktor
(H): Angriffsorte des Heparin

Abb.2: Blutgerinnung (nach SCHMUTZLER, 1982)

Die Wirkung des Heparin beruht auf seiner Fähigkeit, mit bestimmten Proteinen eine Bindung einzugehen und so ihre biologischen Eigenschaften zu verändern. Auf diese Weise verhindert es die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren XII, XI, V, II und I, wobei die Hemmung der Fibrinogenspaltung am wichtigsten ist. Diese wird durch Aktivierung von Antithrombin bewirkt, das seinerseits den Faktor IIa zerstört (SCHMUTZLER, 1982). Die Fibrinolyse wird ebenfalls aktiviert.

FONG u.a. (1974) fanden bei Versuchen mit Schafen heraus, daß allein durch Heparinisierung die Blutplättchenadhäsion wie auch die Faktor III-Konzentration herabgesetzt sind. WOOD u.a. (1967) und GOLLUP u.a. (1962) sprechen von einem vorübergehenden thrombozytopenischen Effekt des Heparins. Das Heparin wird vornehmlich in der Leber durch Heparinasen inaktiviert. Die Halbwertszeit der Aktivität des Heparins ist dosisabhängig. Beim Menschen wurden für 100, 200 und 300 IE/kg 60, 100 beziehungsweise 150 Minuten gemessen (FORTH u.a., 1980). Mit Hilfe von Protaminchlorid kann eine schnelle Wiederherstellung der normalen Blutgerinnung erreicht werden. Es bildet mit Heparin zusammen eine schwer lösliche inaktive Verbindung, die allerdings nach einigen Stunden wieder dissoziieren kann. In hohen Dosen wirkt Protaminchlorid selb gerinnungshemmend.

4.3 Hämatologische Normalwerte der Ziege

In Westeuropa ist die Ziegenhaltung gegenwärtig von untergeordneter Bedeutung. Während der letzten Jahre hat die Ziege als Versuchstier jedoch zunehmende Beachtung gefunden.

Wie aus den Tabellen 1 bis 3 zu entnehmen ist, beschränken sich die Angaben in der Literatur hauptsächlich auf die Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen, den Hämatokrit und den Hämoglobingehalt. Elektrolyte und Gerinnungsfaktoren wurden nur vereinzelt untersucht.

4.4 Wirkung von Inhalationsnarkose und HLM auf die Ziege
Heparinabbau und Plättchenverhalten während HLM

Die Verträglichkeit von Halothannarkosen im halb geschlossenen System ist Gegenstand einer Veröffentlichung von DHINDSA u.a. (1970). 71 Ziegen wurden im Verlauf von operativen Eingriffen 18 bis 230 Minuten anästhesiert. Kein Tier starb aufgrund der Narkose. Einige tragende Ziegen, die länger als andere nicht trächtige Tiere der Narkose ausgesetzt waren, zeigten postoperativ für einige Stunden Schwäche in den Hinterbeinen.

WILLIAMS u.a. (1976) berichten vom kardiopulmonalen Bypass in Ziegen. Die Tiere wurden mit 200 U/kg heparinisiert , die Neutralisation nach Bypass erfolgte mit Protamin. Die Dauer des Bypass' betrug 22 bis 60 Minuten. Bei 24 Tieren wurde das Herz perfundiert, 12 Tieren wurde Ringer Lösung (4°C) in den Herzbeutel infundiert, um lokale Hypothermie zu erreichen. 26 von 36 Tieren überlebten den Eingriff.
GREEN (1980) untersuchte die Wirkung von Heparin auf die partielle Thromboplastinzeit und die ACT (activated coagulation time) an Hunden. Nach i.v.Gabe von 100 und 200 U/kg hielt die Gerinnungshemmung zwei bis drei Stunden vor, wobei nach einer Stunde die PTT um den Faktor 1,8 beziehungsweise 2,8 der Ausgangswerte verlängert war.

Tabelle 1: Literaturangaben über Ziegenblutzellen

Autor	Rasse Alter Geschlecht	Zahl d. Tiere	Erythrozyten (10^{12}/l)	Hämatokrit (l)	Hämoglobin (mmol/l)	Leukozyten (10^9 /l)	Thrombozyten (10^9 /l)
HOLMAN,DEW 1963	weiblich, 2-3 Jahre	über 50	12,73	0,28	6,88	8,083	49,53
HOLMAN,DEW 1964,1965	12 Monate 24 Monate 30 Monate	75	15,8 12,8 11,3	0,307 0,291 0,283	7.34 6,67 6.34	16,48 12,72 9,99	49 63 63
HOFFERBER, SCHOLZ 1953	Edelziegen Mischrassen Böcke> 1 J.	10	11,9-22,13		*50-72%	5,4-10	
	weibl.Ziegen > 1 Jahr	67	7,5-25,6		*45-94%	4,35-12,8	
LEWIS 1976		7	14,5	0,34	7,88	13,3	551
CASTRO u.a. 1977	Zwergziegen 1-6 Jahre	52	12,2	0,304	7,01	13,6	
BOSS,WANNER 1977	adulte weibl. Saanen	12	14,26	0,30	6,08	12,0	
BIANCA u.a. 1977	Gebirgs-,Saanen- ziege, Toggenburger	36	18,26	0,28	6,31		
CHEVRIER 1979	alpine chamoisé 1 Jahr	24	16,56	0,30	6,69	10,73	
LEGEAY u.a. 1962	poitevine pyrénéenne diverses		17,0 18,3 18,9			9,14 8,93 8,41	639 631 545
BHALLA u.a. 1966	Gebirgsziegen 1,5 bis 2 Jahre	25	16,6	0,32	5,70	16,6	
NANGIA,AGGARWAL 1968	weibl. 1-2 J. 2 - 3 Jahre 4 - 5 Jahre > 5 Jahre		10,3-16,3	0,25 0,21 0,22 0,24	4,49 4,00 4,23 4,30	12,65 10,32 12,41 12,49	
GAUTAM 1965		104	15,55	0,27	5,05	12,19	
ODUYE 1976	weibl., 2 J. weiblich männlich	36 40 36	11,8 12,2 12,7	0,25 0,26 0,25	5,24 5,28 5,36	13,54 16,14 16,60	
ROY u.a. 1965	Jamnapari Bikaneri	60 43	13,30		6,45	13,30 11,13	
SHARMA u.a. 1973	> 1 Jahr	6	10,96	0,29	4,98	12,50	
VAIDYA u.a. 1970	Gujarat		11,2		4,77	14,8	
EDJTEHADI, 1978	1 Jahr 2 Jahre 3 Jahre 4 Janre 5 Jahre	150	13,60 14,13 13,76 13,15 13,10		5,55 5,75 5,46 5,64 6,28	14,45 11,12 12,85 10,75 12,40	243 229 280 306 278

* Methode nach SAHLI

Tabelle 1 (Fortsetzung) : Literaturangaben über Ziegenblutzellen

Autor	Rasse Alter Geschlecht	Zahl d. Tiere	Erythrozyten (10^{12}/l)	Hämatokrit (l)	Hämoglobin (mmol/l)	Leuko - zyten (10^9 /l)	Thrombozyten (10^9 /l)
BARAKAT, EL-GUINDI 1967	2 bis 4 J.		15,40		6,29	10,60	
JEGATHEESWARAN, CHING 1968		100	14,7	0,32	5,64	8,1	
KRAFT 1964			13 - 17	0,20-0,50	4,53-8,68	12,0	
CHRISTOPH 1971			12 - 17	0,24-0,48	4,96-8,68	6,0 -12,0	250-500
MOHLER 1903			9,97			9,20	
WARTHIN 1902			16,00			8,00	
REICHERT 1909				0,34	6,98		
WELLS 1951	adulte		20,86			12,52	
FISH,HAYDEN 1926	Böcke,1,5 J. Kastr.1,5 J.		15,22 13,91			6,15 12,14	
BURNETT 1917			9,0 -19			8 - 12	
EMMONS 1927			15,00	0,38			
KOHANAWA 1928			17,32			12,21	
SCARBOROUGH 1931			14,42			12,06	
WINTROBE 1933			17,33	0,33	7,07	7,40	
WIRTH 1950			13 - 17		6,76	12,00	
GREENWOOD 1977			14,00	0,29	6,82	8,00	450

Tabelle 2: Elektrolytwerte bei Ziegen

Autor	Rasse Alter Geschlecht	Zahl d. Tiere	Na^+ (mmol/l)	K^+ (mmol/l)	Cl^- (mmol/l)	Ca^{++} (mmol/l)
BARAKAT,EL-GUINDI 1967	2 - 4 Jahre		144,3	4,70	135	2,55
BOSS,WANNER 1977	Saanen	12	141	4,56	104	2,29
HOFFERBER, DIENEMANN 1954						3,01
KRESS,STÖCKL 1964	Alpenziegen	10				2,49-3,04
ADAVAL 1973	männliche weibliche	4 4				2,22 2,32
CASTRO u.a. 1977	Zwergziegen		147,4	5,6	105,9	2,45

Tabelle 3: Gerinnungswerte bei Ziegen

Autor	Rasse Alter Geschlecht	Zahl d. Tiere	Prothrombinzeit (sec)	PTT (sec)	Thrombinzeit (sec)	Fibrinogen (g/l)	andere Methoden
DORNER,BASS 1974		97 54	11,1	40,8			
LENZ-DO-ROSCHKIN 1955	Gebirgsziegen	15	16,8				
LELLBACH 1977						4,06 4,21	Gravimetrie Biuretmeth.
LEWIS 1976		7	11,7	32,4	27,0		
ADAVAL 1973	männliche weibliche	4 4	11,8 11,6			5,34 4,15	
CHRISTOPH 1971			17,0				
KRAFT 1964			16,8				

NYMANN u.a. (1974) stellten beim Menschen eine dosisabhängige Abbaugeschwindigkeit des Heparin fest. 3000 Einheiten ergaben eine Halbwertszeit von 40 Minuten, 10.000 Einheiten hatten bei zwei Personen eine Halbwertszeit von 69 beziehungsweise 83 Minuten. Für den extrakorporalen Kreislauf (EKK) während Herzoperationen wurde eine Heparinisierung von 4 U/ml erreicht, indem 300 U/kg als Initialdosis gegeben wurden. Die Halbwertszeit betrug dann etwa 150 Minuten. Bei länger als zweistündiger Operation wurde die Hälfte der Heparindosis nachgegeben. Zur Neutralisation wurden 7,2 mg Protaminchlorid pro Kilo Körpergewicht verabreicht, was einem Heparin-Protamin-Verhältnis von 1:2,4 in bezug auf die Anfangs-Heparinmenge entspricht.
Über Untersuchungen der Thrombozytenzahl während des EKK an Hunden berichten MIELKE u.a. (1973). 60 bis 80 Prozent der Blutplättchen verschwanden kurz nach Bypass-Beginn. De LAVAL u.a. (1972) konnten sie mittels radioaktiv markierter Elemente in der Leber nachweisen. Die Zahl blieb dann stabil. Nach Ende des Bypass' konnten etwa 60 Prozent des Ausgangswertes gezählt werden. Die Rückkehrquote an Thrombozyten nach Einsatz eines Membran-Oxygenators war höher als nach Gebrauch eines Bubble-Oxygenators. Der Grund für dieses Verschwinden der Blutplättchen wird in einer Veränderung der Plättchenoberfläche vermutet.

5 MATERIAL UND METHODIK

5.1 Tiermaterial

Die Untersuchungen wurden an deutschen Edelziegen durchgeführt. Die sechs weiblichen und sieben männlichen kastrierten Tiere waren etwa im Alter von zwei bis fünf Jahren und wogen zwischen 55 und 65 kg, eine Ziege wog nur 35 kg. Da die Tiere aus verschiedenen kleinen Beständen in Westdeutschland aufgekauft wurden, war der Allgemeinzustand beim Eintreffen in Berlin sehr unterschiedlich, was sich am äußeren Erscheinungsbild, dem Verwurmungsgrad und dem Verhalten gegenüber Menschen bemerken ließ.
Jedes Tier wurde mindestens drei Wochen vor Einsatz im Versuch aufgestallt. Die Unterbringung erfolgte gruppenweise in Laufställen mit Stroheinstreu. In zwei Tagesrationen wurden je Tier etwa 300 g Kälberkorn, 200 g Hafer sowie 25 g Mineralstoffmischung gefüttert, Heu mittlerer Qualität und Wasser gab es ad libitum. Außerdem standen den Tieren Lecksteine zur Verfügung.
Alle Ziegen wurden mit Levamisol (Citarin-L® 2,5prozentig, Bayer, 4 ml/20 kg) behandelt und waren bei Versuchsbeginn parasitenfrei oder nur gering verwurmt. Einige Tage vor der Operation wurden die Tiere ins Forschungshaus gebracht, um sich an die Anbindehaltung in den Versuchstierständen und die neue Umgebung gewöhnen zu können.

5.2 Blutuntersuchungen

Die Blutentnahme erfolgte am Morgen. Nach Transporten in das Klinikum Charlottenburg wurde den Ziegen etwa eine Stunde Ruhe gelassen. Die Vena jugularis wurde jeweils mit einer Strauß-Kanüle punktiert und das Blut in Polystyrol-Röhrchen aufgefangen. In Versuchsreihe A (Heparinisierung) wurde trotz häufiger Punktion diese Methode beibehalten.

Folgende Blutmengen wurden benötigt:

- Zur Zählung von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten ein EDTA-Röhrchen mit ca. ein bis zwei Milliliter Blut
- Zur Elektrolytbestimmung ein Polypropylenröhrchen mit Heparin (Monovette), ca. acht Milliliter
- Für die Gerinnungswerte mindestens fünf Milliliter Blut.

Die Laborarbeiten während des Vorversuches und der Versuchsreihe A sowie der ersten sechs HLM-Versuche wurden im Laboratorium des Forschungshauses im Klinikum Charlottenburg von derselben Person ausgeführt. Bei Versuchsreihe B und C wurden einige hämatologische und einige Gerinnungswerte aufgrund des Labor-Arbeitsplans von zwei anderen Assistentinnen ermittelt. Die Thrombozytenzählung nahm ich selbst vor wie auch die Blutentnahme.

1) Erythrozyten

Die Zählung erfolgte in der Neubauer-Kammer aus mit Hayem'scher Lösung verdünntem Vollblut.
Die relative Standardabweichung bei dieser Zählmethode beträgt 10 bis 15 Prozent (RICK, 1977).

2) Leukozyten

Die Leukozytenzahl wurde durch Zählung in der Zählkammer aus mit dreiprozentiger Essigsäure verdünntem EDTA-Blut festgestellt.
Die relative Standardabweichung beträgt etwa zehn Prozent (RICK, 1977).

3) Hämatokrit (Hkt)

EDTA-Vollblut wurde in Glaskapillaren aufgezogen, in der Mikrohämatokrit-Zentrifuge etwa fünf Minuten bei 20.000 g geschleudert und mit Hilfe einer Auswerteskala abgelesen.
Die relative Standardabweichung bei dieser Methode beträgt etwa zwei Prozent (RICK, 1977).

4) Hämoglobin (Hb)

Zur Bestimmung des Hb-Gehalts wurde die Cyanhämiglobin-Methode benutzt, bei der durch Kalium-Ferricyanid Hämoglobin zu Hämiglobin oxidiert und dieses durch Kaliumcyanid in Cyanhämiglobin überführt wird. Im Photometer wurde bei 546 nm die Extinktion abgelesen.
Die erhaltene Hämoglobinmenge (g Hb/100 ml Blut) wurde zwecks Angleichung an die SI-Einheiten mit dem Faktor 0,6206 multipliziert, so daß die Hämoglobinmenge in mmol/l Hb (Fe) angegeben wird. Die Berechnung erfolgt hierbei als Monomer. Im weiteren Text und in den graphischen Darstellungen wurde auf diesen Zusatz verzichtet (LIPPERT, 1978).

5) Thrombozyten

Das abgenommene Blut wurde in einem Polystyrolröhrchen aufgefangen, möglichst kurz danach in einer Leukozytenpipette bis zur Marke 0,5 aufgezogen und bis zur Marke 11 mit Thrombozytenreagenz (Mickley-Diagnostika) aufgefüllt. Durch vorsichtiges Drehen wurden die Flüssigkeiten vermischt. Eine halbe Stunde nach Füllung der Kammer wurde die Zählung vorgenommen. Die vorherigen eigenen Erfahrungen zeigten, daß eine baldige Verdünnung und eine schonende Behandlung des Ziegenblutes beim Mischen unumgänglich sind, um eine Thrombozytenaggregation zu vermeiden.
Die relative Standardabweichung liegt zwischen 10 und 15 Prozent. Beschreibung der oben angeführten Methoden nach RICK (1977).

6) Elektrolyte

Natrium und Kalium wurden mit einem digitalen Flammenphotometer (Corning-EEL, Modell 450) bestimmt. Der maximal auftretende Fehler wird vom Hersteller mit $\pm$ 3 Prozent angegeben. Zur Bestimmung des Chloridgehalts stand ein Chloridmeter derselben Firma (Modell 920) zur Verfügung. Die Reproduzierbarkeit der Werte liegt bei $\pm$ 1 mVal Cl/l bei 135 mVal Cl/l für ein Probevolumen von 100 µl. Die Calciumkonzentration wurde mittels komplexometrischer Titration mit einem Fluorimeter (Corning, Modell 940) gemessen. Das analytische Prinzip beruht auf dem Nachlassen der Fluoreszenz durch die Chelatbildung des Calciums mit dem Titrationsmittel EGTA (Aethylenglykoltetraessigsäure). Die Reproduzierbarkeit der Werte wird mit $\pm$ 1,5 Prozent für ein Probevolumen von 100 µl angegeben.

Die Gerinnungswerte wurden mit Reagenzien von der Fa. Boehringer/Mannheim in Doppelbestimmung ermittelt. Der Gerinnungseintritt wurde halbautomatisch im Koagulometer nach SCHNITTGER und GROSS bestimmt.

7) Thromboplastinzeit (TPZ)

Die Calcium-Thromboplastinzeit zur Bestimmung der Einphasengerinnungszeit nach Quick wird in Quick % angegeben. Als Hundert Prozent-Wert gilt das Citratplasma von mindestens 100 gesunden männlichen Personen. Mittels einer Verdünnungsreihe wird eine Eichkurve auf doppelt logarithmischem Papier angelegt, an der die in Sekunden gestoppten Zeiten in Prozent abgelesen werden können.
Verfahren: nach zweiminütiger Inkubation des zu untersuchenden Citratplasmas (0,1 ml) und Vermischen mit humanem Calcium-Thromboplastin (0,2 ml) wird der Gerinnungseintritt im Koagulometer gemessen (BIGGS, Mac FARLANE, 1962).
Die TPZ erfaßt die Faktoren der zweiten Phase und der ersten exogenen Phase (Faktoren VII, X, V, II, I).

8) Partielle Thromboplastinzeit (PTT)

Zur Bestimmung der PTT (aktivierte PTT) werden 0,1 ml Citratplasma mit 0,1 ml PTT-Reagenz (Cephalin aus Human-Thrombozyten und Kaolin) gemischt, drei Minuten bei 37°C inkubiert,und nach Zugabe von 0,1 ml Calciumchlorid wird der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts im Koagulometer bestimmt. Die PTT wird in Sekunden angegeben.
Die Partielle Thromboplastinzeit testet die Konzentration aller Gerinnungsfaktoren des endogenen Systems außer Plättchenfaktor 3 (Faktoren XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I).

9) Thrombinzeit

0,2 ml Citratplasma werden zwei Minuten bei 37°C inkubiert, dann werden 0,2 ml Thrombinreagenz zugegeben und der Gerinnungseintritt im Koagulometer in Sekunden gemessen (BIGGS, Mac FARLANE, 1962).
Anhand der Thrombinzeit läßt sich eine Aussage über die dritte Gerinnungsphase machen. Sie ist hauptsächlich abhängig von der Fibrinogenkonzentration, der Antithrombin-III-Konzentration und dem endogenen beziehungsweise dem zugeführten Heparin.

10) Fibrinogen

Die Fibrinogenbestimmung wurde nach einer Modifikation der Methode nach CLAUSS durchgeführt. Dabei wird das zu untersuchende Citratplasma mit Barbital-Puffer, pH 7,6, 1:10 verdünnt. 0,2 ml davon werden 30 Sekunden inkubiert und durch Zugabe von 0,2 ml Fibrinogen-Reagenz (Thrombin aus Rinderplasma) zur Gerinnung gebracht. Am Koagulometer ist der Zeitpunkt des Gerinnungseintritts nach Reagenzzugabe in Sekunden abzulesen. Auf einer Tabelle kann die Zeitangabe der jeweiligen Fibrinogenkonzentration im Plasma zugeordnet werden.

5.3 Sektion und Histologie

Alle Ziegen wurden im Forschungshaus des Klinikum Charlottenburg seziert und die Befunde protokolliert. Von jeder Ziege wurden Gewebeproben von Lunge, rechter und linker Herzwand sowie der Papillarmuskel, von Leber, Niere, Milz und der Glutealmuskulatur genommen.
Die Präparate der Ziegen 1 bis 3 fixierte ich in Formalin,

die anderen Gewebeproben wurden in Bouin'scher Lösung aufbewahrt. Von jedem Präparat fertigte ich im Institut für Veterinär-Anatomie,- Histologie und -Embryologie sechs Schnitte von maximal 10 µ Schichtdicke an und färbte sie anschließend HE.

5.4 Auswertung der Daten

Auf eine biometrische Analyse der festgestellten Meßwerte wurde verzichtet, da mehr Gewicht auf den Versuchsverlauf beim Einzeltier gelegt werden sollte. Bei der Darstellung von Mittelwert und Standardabweichung wäre durch gegensätzlich gelagerte Meßwerte ein bandartiger Verlauf vorgetäuscht worden, wogegen die Einzelwerte vom Schwerpunkt her aber ganz anders gelagert waren. Auffallend war das besonders, wenn die Standardabweichung sich in den negativen Bereich erstreckt hätte. Lediglich bei den Kontrolltieren wurde der errechnete Mittelwert zur Orientierung angegeben.

5.5 Versuchsaufbau

5.5.1 Voruntersuchungen

Um einen Überblick über die individuellen Wertschwankungen zu erhalten, wurde vorweg eine Verlaufsuntersuchung an sechs Ziegen vorgenommen. Die Gerinnungswerte bildeten zugleich die Grundlage für die weiteren Beurteilungen, da in der Literatur voneinander abweichende Methoden zur Messung verwendet worden sind.
Einer Gruppe von sechs unbehandelten klinisch gesunden Ziegen wurde dreimal im Abstand von jeweils einer Woche

Blut abgenommen.Bestimmt wurden die Erythrozyten- und die Leukozytenzahl, TPZ, PTT, die Thrombinzeit und das Fibrinogen.

5.5.2 Versuchsreihe A

Diese Untersuchungen zeigen den unbeeinflußten Abbau von Heparingaben unterschiedlicher Höhe. Es wurde angestrebt, eine ausreichende Heparinisierung während der Perfusion zu ermöglichen, die keine Neutralisation durch Protamin nach Perfusionsende erfordern würde. Die in den Versuchen B und C gesetzten Läsionen der Gefäße waren wesentlich geringer als die bei einer Kunstherzimplantation. Einer postoperativ länger anhaltenden Blutungsneigung wurde daher wegen der Überschaubarkeit der Ergebnisse der Vorzug gegeben.
Zwei Gruppen von je fünf Ziegen erhielten eine Dosis von 150 beziehungsweise 300 IE/kg. Die erste Blutentnahme erfolgte vor der Heparinisierung (Null-Wert), die weiteren jeweils 15, 30, 60 Minuten nach der Heparingabe sowie weiterhin stündlich bis zur elften Stunde. Gemessen wurden die TPZ, die PTT, die Thrombinzeit und das Fibrinogen.

5.5.3 Versuchsreihe B

Die Hauptversuche sollten Aufschluß geben über die Veränderungen des Blutes und seiner Gerinnungseigenschaften während und nach der Perfusion sowie über daraus resultierende Auswirkungen auf das ganze Tier.

Den vier Ziegen dieser Versuchsreihe wurde im Zeitraum von zwölf Tagen vor dem Operationstermin zur Verlaufskontrolle dreimal Blut abgenommen. Ermittelt wurden Erythrozytenzahl, Leukozyten- und Thrombozytenzahl, Hämatokrit, Hämoglobingehalt, der große Gerinnungsstatus (TPZ, PTT, Thrombinzeit, Fibrinogen) sowie die Elektrolyte Na^+, K^+, Cl^- und Ca^{++}. Drei bis vier Tage vor der Operation wurden die Ziegen zur Eingewöhnung in die Versuchstierstände im Forschungshaus gebracht. 24 Stunden vor der Operation wurde das letzte Futter gegeben, 12 Stunden vor dem Versuch bekamen die Tiere das letzte Mal Wasser.
Nach dem Wiegen wurde den Ziegen in die linke V.jugularis eine Verweilkanüle (Braun Melsungen) gelegt, eine weitere Blutprobe entnommen (präoperativer Wert) und die Prämedikation mit Xylazin (Rompun® 0,1 mg/kg i.m., Bayer) - außer Versuch 1 und 2 - vorgenommen. Zur Narkoseeinleitung wurde den Tieren eine Gummimaske über den Nase gestülpt, so daß sie das Halothan einatmen mußten. Beim Nachlassen des Stehvermögens wurden die Ziegen mit der linken Körperseite auf den Operationstisch gelegt.
Der Schluckreflex bleibt bei Ziegen lange erhalten, und das Einführen des Tubus in die Trachea wird dadurch erschwert. Ab Versuch Nr.4 wurde der Tubus über einen Bouchierstab als Führung eingeschoben. Seine glatte, vorne abgerundete Form und relativ feste Beschaffenheit ermöglicht die Passage der noch nicht entspannten Stimmbänder ohne Verletzungsgefahr.
Die Inhalationsnarkose wurde mit einem für Narkosezwecke umgebauten Gerät (Bennett Respiration Unit Model MA-1B) durchgeführt. Beatmet wurde mit einer Atemfrequenz von 10 bis 20 pro Minute, einem Atemzugvolumen von 600 bis 800 ml und einem Atemminutenvolumen von 6000 bis 12000 ml (je nach Größe des Tieres). Die Halothanzufuhr im O_2-N_2O-Gemisch betrug 0,5 bis 1,5 Vol%. Nach Intubation wurde den Ziegen 40 bis 60 mg Succinylcholin i.v. gegeben (Succinyl-Asta® 2%, Asta-Werke) und während der Operation

mit 1 bis 1,5 mg/min ein Blutspiegel aufrechterhalten, der völlige Muskelrelaxation garantiert. Durch die Braunüle in der linken V.jugularis wurde intraoperativ eine Elektrolytlösung infundiert (Sterofundin®, Braun,Melsungen).

Das EKG wurde angeschlossen und ein Katheter in die leicht zugängige, an der medialen Oberschenkelseite subkutan verlaufende A.saphena gelegt, der die Blutdruckmessung ermöglichen sollte.

Als erstes wurden an der rechten Halsseite die V.jugularis und die A.carotis communis freipräpariert. Die zur HLM führenden Silikon- beziehungsweise PVC-Schläuche wurden an die in den Gefäßen fixierten Katheter angeschlossen. Der das sauerstoffangereicherte Blut zurückführende Schlauch wurde mit dem Katheter in der A.carotis communis verbunden. Vor Beginn des extrakorporalen Kreislaufs (EKK) wurden jeder Ziege 150 (Versuch 1 bis 3) beziehungsweise 200 IE Heparin pro Kilogramm (Versuch 4) appliziert. Alle 20 Minuten wurde die Gerinnungszeit während des EKK mit einem Gerät gemessen, das durch Vermischen des heparinisierten Blutes mit gerinnungsfördernden Substanzen eine schnelle Bestimmung des Gerinnungswertes erlaubt (Hemochron 400, International Technidyne Corp.). Eine Eichkurve ermöglicht die Ablesung der tatsächlichen Gerinnungszeit. Während der Operation wird auf eine Umrechnung verzichtet, so daß die intraoperativen Gerinnungszeiten in 'Sekunden ACT' (activated coagulation time) angegeben werden. Nach Bedarf wurde dann Heparin nachgegeben. Eine postoperative Neutralisation durch Protaminchlorid erfolgte nicht.

In der HLM trieben Rollerpumpen (Stöckert) das Blut vorwärts, als Oxygenator wurde ein Kolobow-Menbranoxygenator (Travenol) mit 1,2 m^2 Oberfläche benutzt sowie ein Kolobow-Wärmeaustauscher derselben Firma. Das Füllvolumen der HLM betrug 1500 ml (800 ml Ringerlösung, 200 ml Dextran, 500 ml Sterofundin; Braun,Melsungen).

Während der 120 Minuten Perfusion wurden alle zehn Minuten (für die Bestimmung von TPZ, PTT, Thrombinzeit, Fibrinogen, Thrombozytenzahl, Na^+, K^+, Cl^-, Ca^{++}) beziehungsweise alle 30 Minuten (für die Bestimmung der Erythrozytenzahl, des Hämatokrit und des Hämoglobin) Blutproben aus der HLM entnommen und sofort untersucht.

Nach zwei Stunden wurde die Perfusion beendet und die Verbindungsschläuche zwischen HLM und Tier entfernt, wobei möglichst das gesamte Blut ins Tier gegeben wurde. Nach Verschluß der Gefäße und der Hautwunden wurde das Tier wieder in den Versuchstierstand gelegt und eine abschließende Blutabnahme vorgenommen (postoperativer Wert).
Sobald der Zustand des Tieres es erlaubte, wurde die künstliche Beatmung abgebrochen und der Tubus entfernt. In der postoperativen Nachsorge wurde auf ausgeglichene Elektrolytgehalte, ausreichendes Blutvolumen, die Gasdrucke sowie den Blut-pH geachtet. An jedem der folgenden fünf Tage erhielten die Tiere täglich 1 g Cefalozin i.v. (Gramaxin®, Boehringer). Blutentnahmen wurden weiterhin am ersten postoperativen Tag sowie an drei weiteren Tagen und vor der Tötung der überlebenden Ziegen am 14.postoperativen Tag durchgeführt. Anschließend erfolgten Sektion und Probenentnahmen für die histologischen Untersuchungen

5.5.4 Versuchsreihe C

Die fünf Ziegen dieser Versuchsreihe wurden prinzipiell ähnlich behandelt wie die der Versuchsreihe B, jedoch wurden diese Tiere rechtsseitig thorakotomiert, um den arteriellen Katheter über das rechte Herzohr in die V. cava caud. einführen zu können. Dieser Eingriff sollte

die Reaktion auf die Thorakotomie und Manipulationen am Herzen aufzeigen. Bei diesen Ziegen wurde für einen Tag eine Thoraxdrainage gelegt.
In den ersten drei Versuchen wurde Heparin in einer Dosis von 150 IE/kg verabreicht, in den Versuchen 8 und 9 wurden 200 IE/kg als Intitialdosis appliziert.

6 ERGEBNISSE

6.1 Voruntersuchungen

Die im Abstand von jeweils einer Woche durchgeführten drei Blutabnahmen führten zu folgenden Ergebnissen (Abb.3 und 4):

Erythrozyten

Die Erythrozytenzahlen bewegten sich zwischen 11,4 und 17,4 x 10^{12}/l. Als kleinste Schwankung bei einem Tier wurden 0,4 x 10^{12}/l, als größte 2,6 x 10^{12}/l gezählt. Der arithmetische Mittelwert an den drei Meßtagen fiel von 14,5 auf 13,5 x 10^{12}/l ab.

Hämatokrit

Für den Hämatokrit wurden Werte zwischen 0,26 und 0,37 gemessen. Die geringste individuelle Schwankung waren 0,03 Einheiten, die größte 0,07 Einheiten. Die jeweiligen Mittelwerte waren 0,33, 0,31, 0,30.

Hämoglobin

Es wurden Hämoglobin-Konzentrationen von 5,64 bis 8,31 mmol/l ermittelt. Als kleinster Unterschied bei den Messungen des Einzeltieres wurden 0,62 mmol/l abgelesen, die größte Differenz betrug 1,30 mmol/l. Der Mittelwert sank von 7,38 über 6,88 auf 6,70 mmol/l.

Leukozyten

An weißen Blutkörperchen wurden im Meßzeitraum 4,1 bis 11,7 x 10^{9}/l gezählt. Das Minimum an individueller Ein-

zeltierschwankung waren 1,0 x 10^9/l, das Maximum waren 4,8 x 10^9/l. Die abfallende Linie der Mittelwerte verläuft von 8,4 über 8,0 zu 6,9 x 10^9/l.

Fibrinogen

Bei der Fibrinogenkonzentration wurden Werte zwischen 1,68 und 3,18 g/l gemessen. Als individuelle Schwankung wurden minimal 0,08, maximal 0,98 g/l festgestellt. Die Mittelwerte an den drei Meßtagen betrugen 2,14, 2,46 und 2,38 g/l.

Thromboplastinzeit nach Quick

Für die TPZ nach Quick wurden Gerinnungsaktivitäten zwischen 40 und 79 Prozent gemessen. Der geringste Unterschied zwischen den Meßgrößen bei einem Tier war 7 Prozent, der größte betrug 28 Prozent. Als Mittelwert wurden 58, 54 und 61 Prozent errechnet.

Partielle Thromboplastinzeit

Es wurden Zeiten zwischen 15,5 und 24,8 Sekunden bis zum Gerinnungseintritt gestoppt. Je Einzeltier konnten Differenzen von 1,2 bis zu 6,0 Sekunden festgestellt werden. 23,8 , 21,0 und 21,1 Sekunden wurden für die drei Meßtage gemittelt.

Kontrollwerte

- - - - Einzeltiere
——— Mittelwerte

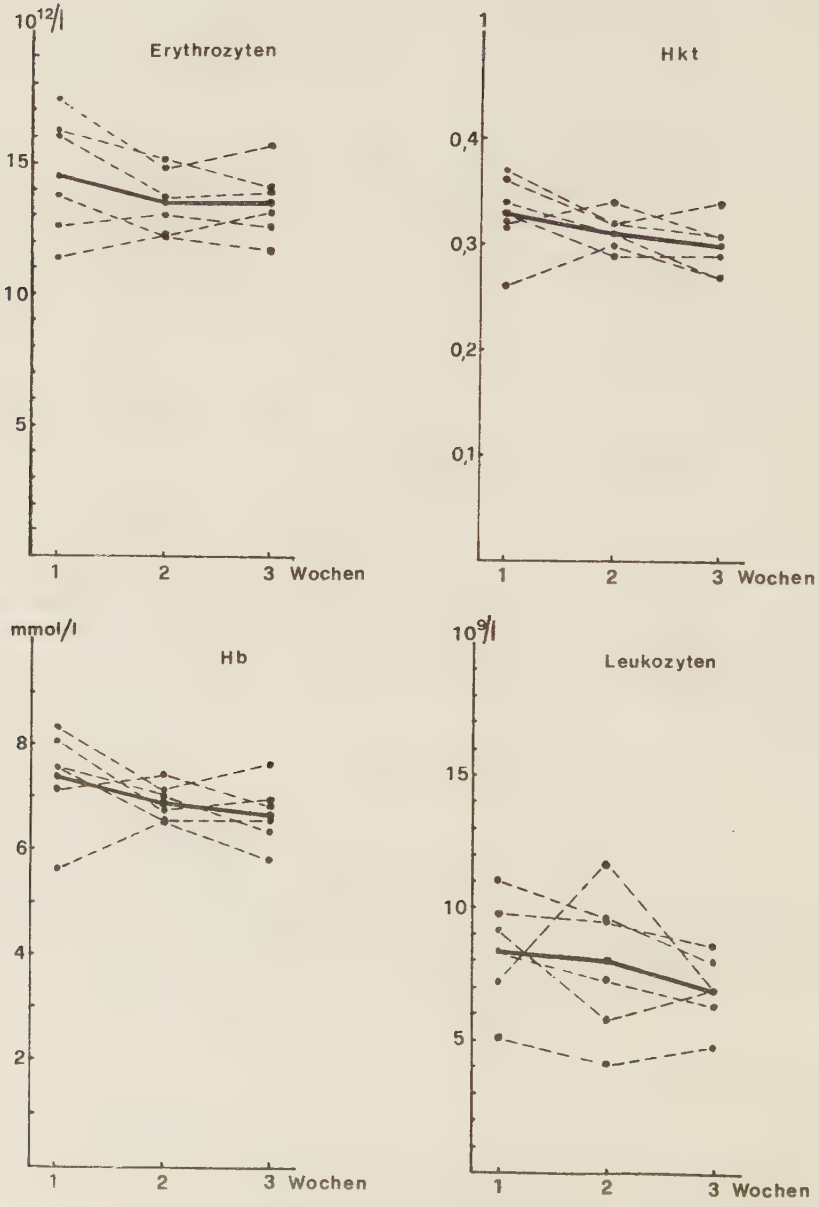


Abb.3

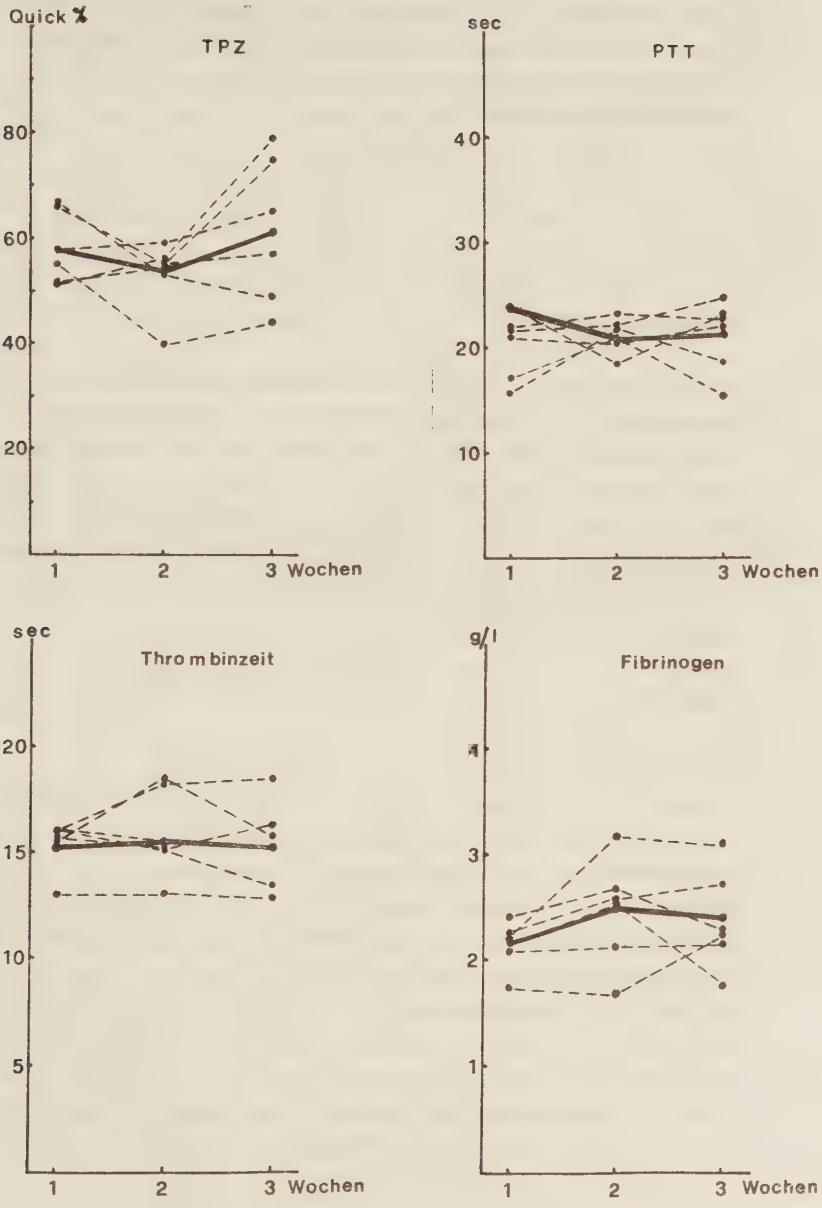

Quick %
TPZ
80
60
40
20
1
2
3 Wochen
sec
PTT
40
30
20
10
1
2
3 Wochen
sec
Thrombinzeit
20
15
10
5
1
2
3 Wochen
g/l
Fibrinogen
4
3
2
1
1
2
3 Wochen

Abb. 4

Thrombinzeit

Für die Thrombinzeit wurden zwischen 12,9 und 18,5 Sekunden gemessen. Die kleinste Zeitschwankung bei einer Ziege war 0,2 Sekunden, die größte betrug 2,5 Sekunden. Als errechnete Mittelwerte wurden 15,4, 15,9 und 15,3 Sekunden herausgefunden.

6.2 Versuchsreihe A

Die Abbildungen 5 bis 11 zeigen die Werteverläufe der unterschiedlichen Gerinnungstests von je fünf Ziegen, wobei Gruppe I eine einmalige Injektion von 150 IE Heparin/kg erhielt und die Tiere der Gruppe II mit jeweils 300 IE/kg heparinisiert wurden. Die Darstellung der Einzelverlaufskurven wurde gewählt, um individuelle Kurvenverläufe (vor allem bei den Fibrinogen-Messungen) zum Ausdruck zu bringen.

TPZ

Gruppe I zeigte Ausgangswerte zwischen 57 und 75 Prozent bei einem Mittelwert von 65,8 Prozent.15 Minuten nach der Heparingabe war die Gerinnungsaktivität des Tieres mit dem höchsten TPZ-Ausgangswert auf 13,9 Prozent abgesunken. Eine Ziege mit einem Ausgangswert von 63 Prozent wies den höchsten 15-Minuten-Wert mit 34,5 Prozent auf. Das Tier mit der niedrigsten Ausgangs-TPZ hatte einen 15-Minuten-Wert von 22,8 Prozent. Bereits eine halbe Stunde nach Heparinapplikation rückten die gestoppten Zeiten in die Nähe der Ausgangswerte. Eine weitere halbe Stunde später sowie im restlichen Beobachtungszeitraum schwankten die

gemessenen Aktivitäten um ihre Ausgangswerte.
Gruppe II hatte Ausgangswerte von 65 bis 77 Prozent bei einer mittleren TPZ von 69,2 Prozent. Bei der ersten Messung konnte nur für ein Tier ein TPZ-Wert von 10,8 Prozent ermittelt werden, die restlichen Tiere der Gruppe lagen unter 8 Prozent und waren daher nicht meßbar.
Die 30-Minuten-Werte bewegten sich zwischen 13,9 und 37,8 Prozent, der Mittelwert war 24,7 Prozent. Der weitere Verlauf zeigte eine langsame Erholung, wobei nach zwei Stunden 45 bis 55 Prozent (Mittelwert 50,3 Prozent) gemessen wurden, Nach vier bis fünf Stunden war eine Annäherung an die Ausgangswerte erfolgt.

PTT

Bei Gruppe I beliefen sich die Null-Werte auf 20,3 und 25,0 Sekunden bei einem Mittelwert von 21,8 Sekunden. 15 Minuten nach Heparinapplikation lagen noch bei allen Ziegen die PTT-Werte über 500 Sekunden. Die 30-Minuten-Werte betrugen 137,0 bis 444,0 Sekunden, im Mittel 270,6 Sekunden. Nach zwei Stunden wurden Werte zwischen 27,6 und 69,0 Sekunden gestoppt, was einem Mittelwert von 68,3 Sekunden entspricht. Vier Stunden nach Heparinisierung hatten alle Tiere ihre Ausgangswerte wieder erreicht.

Die Ausgangswerte der Gruppe II lagen zwischen 18,6 und 22,1 Sekunden bei einem Mittel von 20,0 Sekunden. Erwartungsgemäß zeigte sich eine länger andauernde Gerinnungshemmung als bei der Gruppe I. Die 15- und 30-Minuten-Werte lagen bei allen Ziegen über 500 Sekunden. Bei zwei Tieren konnten nach einer Stunde die ersten Meßwerte mit 393,0 und 306,0 Sekunden ermittelt werden. Nach zwei Stunden lagen bereits vier Tiere im Meßbereich. Die Werte schwankten zwischen 184,0 und 258,0 Sekunden.
Drei Stunden nach Applikation konnten bei allen Tieren Werte ermittelt werden;sie betrugen 91,0 bis 201,0 Sekun-

den. Der Mittelwert war 127,0 Sekunden. Acht Stunden nach Versuchsbeginn kehrten alle Meßwerte in den Ausgangsbereich zurück.

Thrombinzeit

Die für die Thrombinzeit gemessenen Ausgangswerte zwischen 14,5 und 20,1 Sekunden (Mittelwert 17,2 Sekunden) waren von der mit 150 IE Heparin/kg KG behandelten Gruppe nach vier Stunden wieder erreicht. Eine halbe Stunde nach Injektion dauerte der Gerinnungseintritt im Koagulometer bei zwei Ziegen, die die höchsten Anfangswerte gezeigt hatten, noch länger als 500 Sekunden. Für ein Tier konnte erst nach 90 Minuten eine Thrombinzeit von 262,0 Sekunden gemessen werden. Die 2-Stunden-Werte betrugen zwischen 111,0 und 179,0 Sekunden, im Mittel 131,0 Sekunden.

Die Gruppe II mit einem Mittelwert von 16,6 Sekunden hatte Ausgangswerte von 14,4 bis 18,5 Sekunden. Bis eine Stunde nach Verabreichung des Heparin lagen die Thrombinzeiten außerhalb des Meßbereichs. Nach zwei Stunden wurden 330,0 bis 391,0 Sekunden gestoppt. Die Ziege mit dem niedrigsten Ausgangswert zeigte die deutlichste Gerinnungshemmmung. Erst drei Stunden nach Verabreichung des Heparin konnte eine Thrombinzeit von 321,0 Sekunden gemessen werden, zehn Stunden nach Versuchsbeginn war die Thrombinzeit wieder normalisiert. Von den übrigen Tieren waren zwei nach sechs Stunden, die anderen beiden nach acht Stunden nahe ihren Ausgangswerten.
In beiden Gruppen wurde nach Normalisierung nur eine geringe Schwankung für den danach beobachteten Zeitraum festgestellt.

Fibrinogen

Bei einem Mittelwert von 2,75 g/l zeigte Gruppe I Ausgangskonzentrationen zwischen 1,94 und 3,70 g/l. Innerhalb der ersten Stunde nach Applikation des Heparin blieben die Werte bei einer Ziege konstant, bei einem Tier stieg die Konzentration um 0,06 g/l an, die übrigen zeigten eine leichte Fibrinogenverminderung um 0,06 bis 0,12 g/l. Danach demonstrierte der Kurvenverlauf der einzelnen Tiere starke,kurzfristige Schwankungen innerhalb einer Bandbreite, die von Stunde zu Stunde bis zu 0,6 g/l betrugen. Die weiteren Meßwerte ergaben nahe beieinander liegende Ergebnisse. Die 24-Stunden-Werte differierten um 0,24 bis 0,5 g/l von ihren Ausgangswerten.
In Gruppe II hatten vier Tiere Ausgangswerte von 1,80 bis 2,30 g/l, eine Ziege wies eine Fibrinogenkonzentration im Blut von 2,76 g/l auf. Der Mittelwert betrug 2,22 g/l. In der ersten Stunde nach Heparingabe zeigten vier Tiere einen Konzentrationsabfall um 0,06 bis 0,22 g/l, bei dem Tier mit der niedrigsten Ausgangskonzentration stieg der Fibrinogengehalt um 0,08 g/l. Bis zur dritten Stunde erfolgte ein Anstieg um 0,20 bis 0,32 g/l, danach schwankten die Verlaufskurven wieder innerhalb einer Bandbreite.
Die letzte Messung ergab jeweils Werte nahe den Ausgangskonzentrationen.

Heparinabbau der Ziege

Dosierung: 150 IE/kg

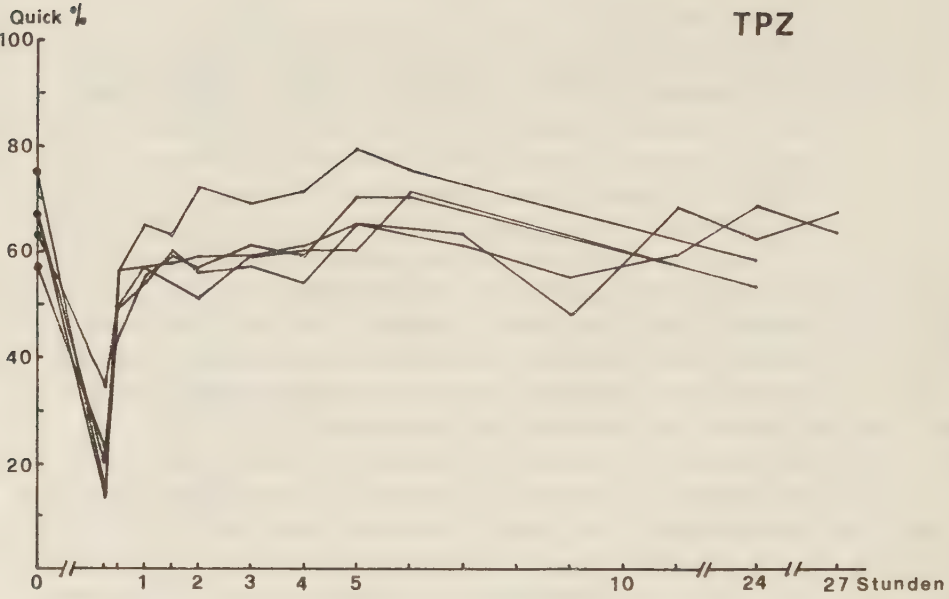


Abb.5

Dosierung: 300 IE/kg

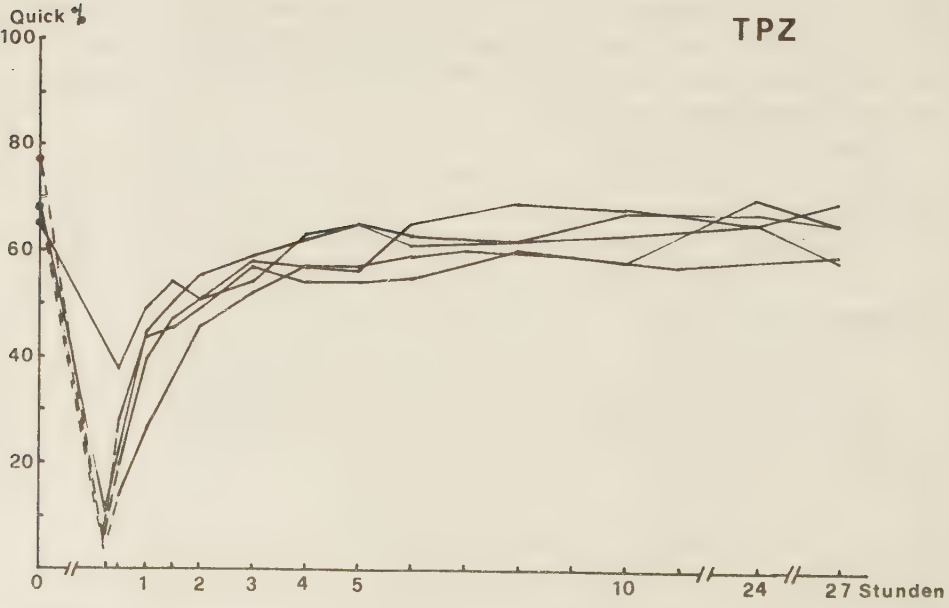


Abb:6

Heparinabbau der Ziege

Dosierung: 150 IE/kg

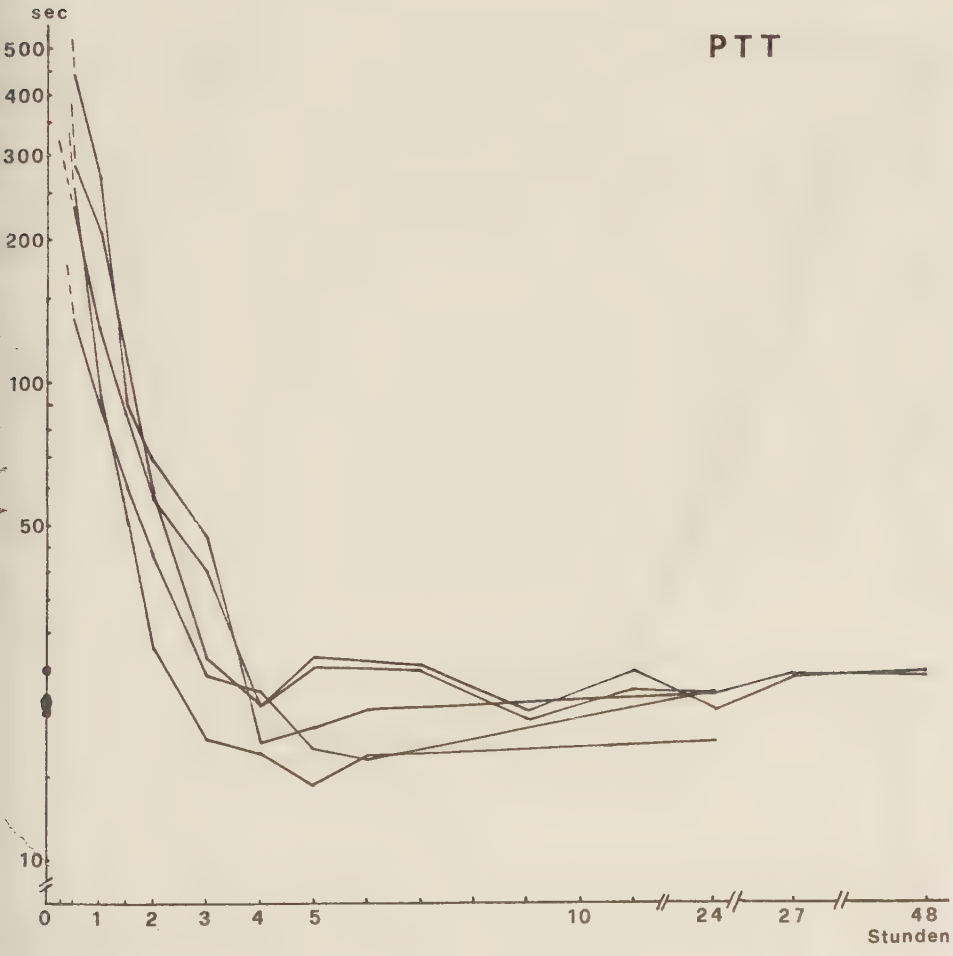


Abb.7

Heparinabbau der Ziege

Dosierung: 300 IE/kg

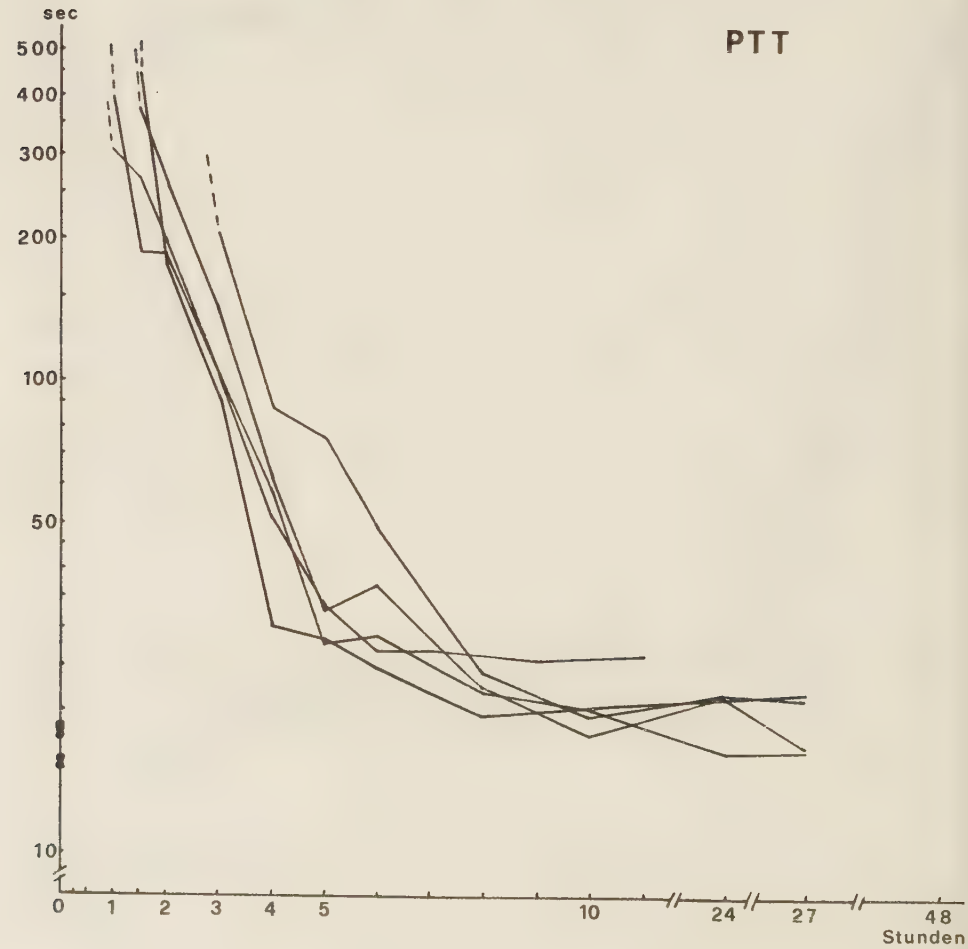


Abb.8

Heparinabbau der Ziege

Dosierung: 150 IE//kg

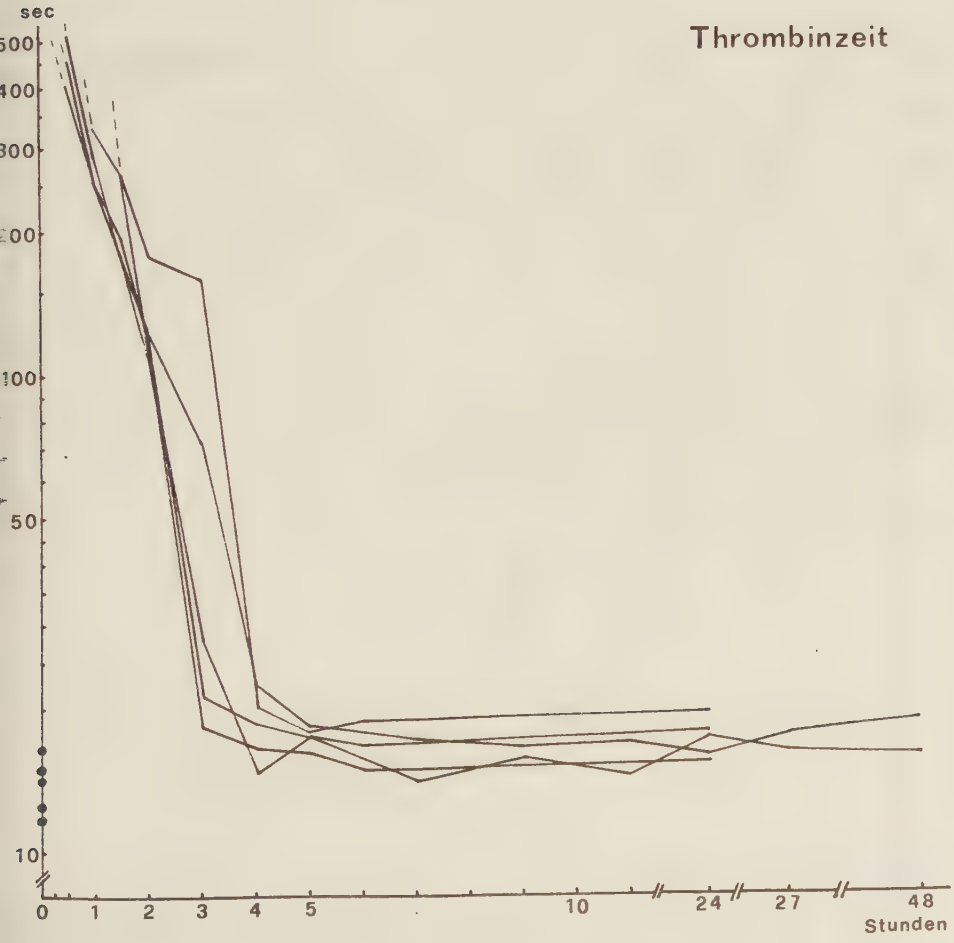


Abb.9

Heparinabbau der Ziege

Dosierung: 300 IE/kg

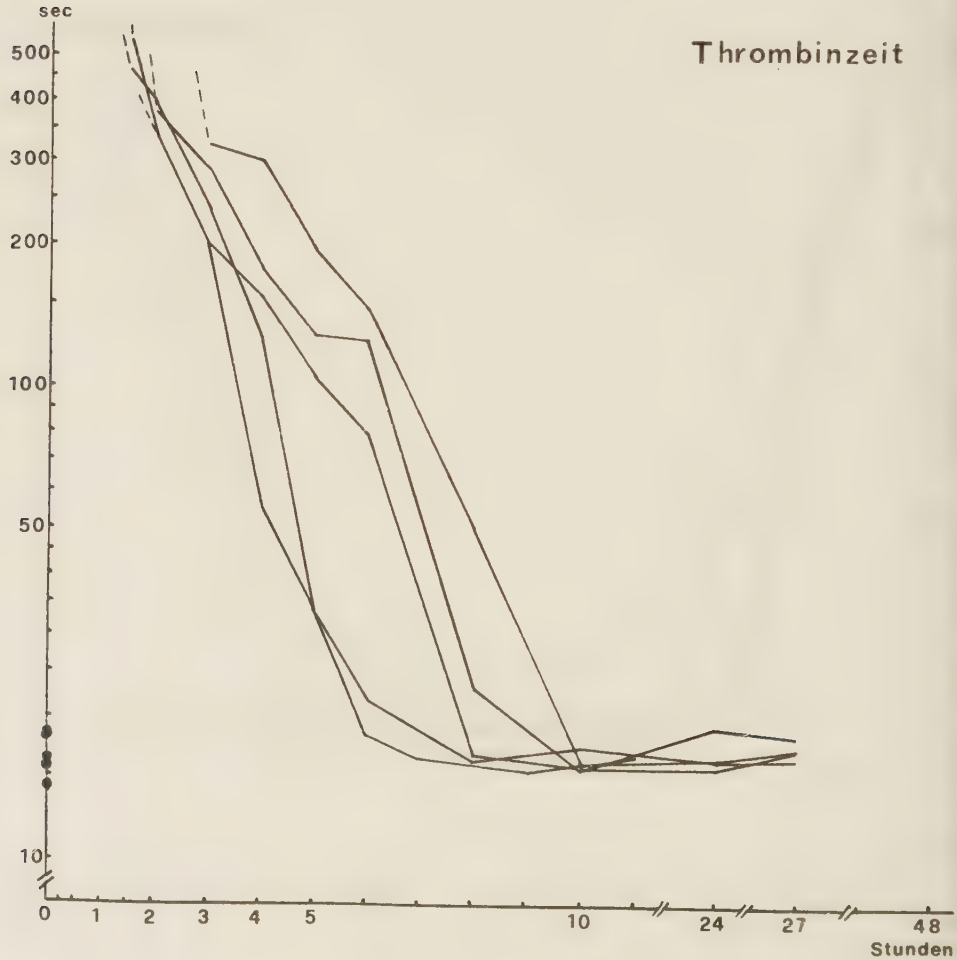
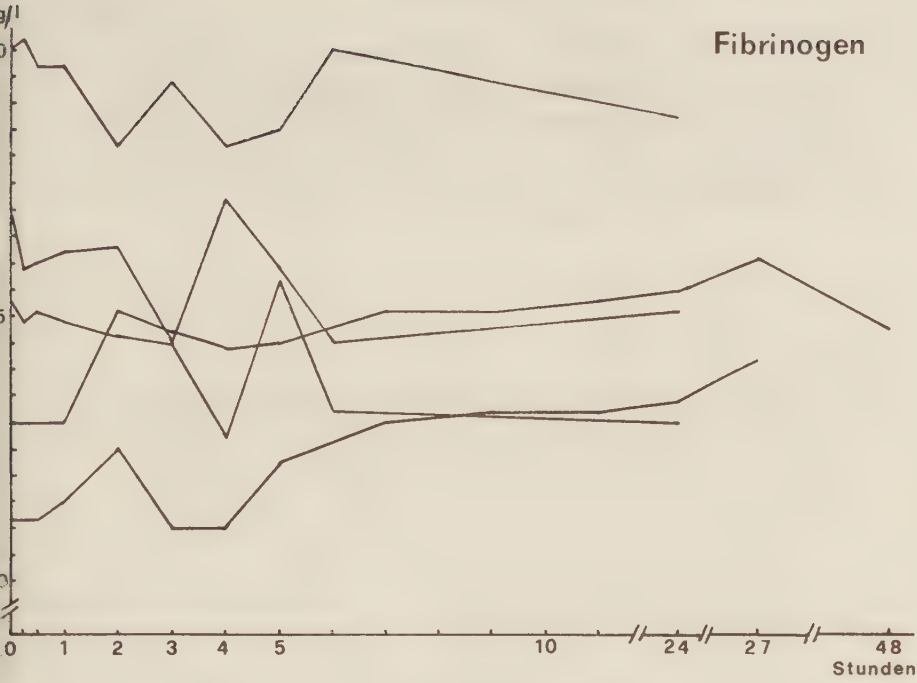


Abb.10

Heparinabbau der Ziege

Dosierung: 150 IE/kg



Dosierung: 300 IE/kg

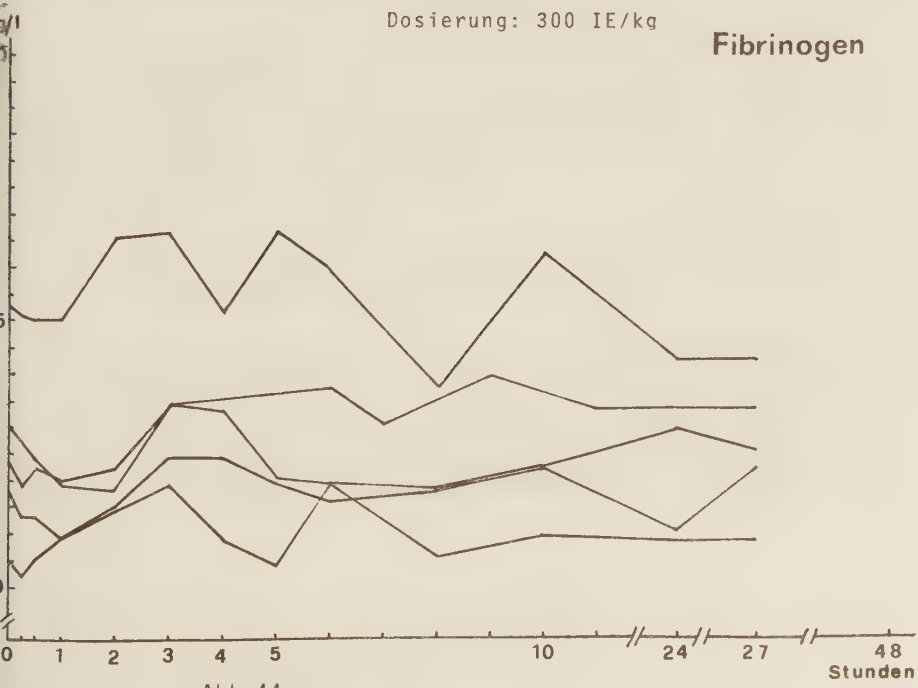


Abb.11

6.3 Versuchsreihe B

Von vier Ziegen dieser Versuchsreihe konnten drei (1,3,4) über den angesetzten Zeitraum von vier Wochen beobachtet werden. Tier 2 verstarb zwei Tage nach der Operation.

6.3.1 Überlebende

Zur Durchführung der Perfusion wurden die Ziegen für 4 bis 4,5 Stunden narkotisiert. Während der Operationen wurde ein mittlerer Blutdruck von 60-130 mm Hg gemessen, die Herzfrequenz lag zwischen 80 und 130/min. Die im Verlauf der Perfusion gemessenen arteriellen Blutgase ergaben für den O_2-Partialdruck Werte zwischen 200 und 300 mm Hg, für den pCO_2 wurden Drucke zwischen 26 und 40 mm Hg ermittelt. Der pH-Wert bewegte sich von 7,29 bis 7,56. Der gleichzeitig vom Gerät ausgedruckte Base-Excess schwankte bei den Tieren zwischen +4 und -7 mmol/l.
Heparinisiert wurden die Ziegen mit jeweils 150 IE/kg beziehungsweise 170 IE/kg. Nachdosiert wurde mit der Hälfte der Initialdosis. Die niedrigsten mit dem Hemochron bestimmten Gerinnungszeiten waren 180, 212, 153 Sekunden ACT. Ziege Nr.4 zeigte nach 20 Minuten Perfusion ein Absinken des mittleren Aortendrucks auf 45 mm Hg und entwickelte eine Tachykardie. Durch Volumenzugabe wurde der Zustand wieder stabilisiert, der Aortendruck stieg auf 90 mm Hg.

Nach der Operation atmeten die Tiere spontan und konnten bis spätestens zwei Stunden post operationem extubiert werden. Innerhalb von zwei bis vier Stunden standen die Ziegen selbständig auf und nahmen auch bald Wasser und Futter zu sich. Im weiteren Verlauf zeigten sie ein gutes

Allgemeinbefinden. Ziege Nr.1 hustete etwas, zwei Tiere (1 und 3) konnten ab zweitem beziehungsweise viertem postoperativen Tag Tag wegen Schwäche der Nachhand beziehungsweise der Vor- und Nachhand nur liegen.Nach etwa acht beziehungsweise zwölf Tagen waren die Funktionen der Hinterextremitäten wieder normal.

Bei der Sektion der Ziegen und der Beurteilung der histologischen Präparate gab es folgende Befunde:
Die Ziege des ersten Versuchs zeigte eine chronische herdförmige adhaesive Pleuritis mit Verwachsungen sowie eine disseminierte herdförmige Wurmpneumonie mit perifokalem Emphysem. Mikroskopisch konnte eine Weitstellung der Nierentubuli und eine Verfettung einzelner Hepatozyten fesgestellt werden.

Bei der zweiten überlebenden Ziege (3) wurde eine geringgradige interstitielle Pneumonie mit herdförmigen Atelektasen sowie eine pfenniggroße subendokardiale Blutung in der rechten Ventrikelwand gefunden. Die Histologie ergab eine regenerative Kernreihenbildung und Vermehrung von Makrophagen und Entzündungszellen im Myokard der linken Kammerwand und den Papillarmuskeln. In der Glutaealmuskulatur wurde Myolyse einiger Muskelzellen mit Auftreten von Abräumzellen beobachtet.

Ziege Nr.4 dieser Versuchsreihe hatte ein Serom an der rechten Halsseite. In der Lunge wurden eine interstitielle Pneumonie mit herdförmigen Atelektasen und an anderer Stelle ein akutes alveoläres Emphysem diagnostiziert.
In der linken Herzkammer sah man in der Wand eine pfenniggroße subendokardiale Blutung, das Myokard der linken Kammerwand und die Papillarmuskeln zeigten lockere Infiltrate mononukleärer Entzündungszellen im Interstitium.

Des weiteren traten vermehrt Endomysiumzellen in der Glutaealmuskulatur auf. Auf den Leberpräparaten war eine mäßige zentroazinäre Leberzellverfettung zu erkennen.

Für den präoperativen Zeitraum lagen nur für die Ziegen Nr.3 und Nr.4 Angaben über die Erythrozytenzahl, den Hämatokritwert und den Hämoglobingehalt vor. Die Zahl der roten Blutkörperchen lag zwischen 14,6 und 16,1 x 10^{12}/l bei Tier 3, zwischen 11,2 und 13,3 x 10^{12}/l bei der anderen Ziege. Die Werte für den Hämatokritwert lagen entsprechend zwischen 0,28 und 0,36 beziehungsweise 0,22 und 0,23. Auch der Hämoglobingehalt vollzog ähnliche Schwankungen mit Werten zwischen 7,38 und 8,19 mmol/l sowie 5,08 und 5,52 mmol/l.

Während der Perfusion sanken die Werte für diese drei Meßgrößen ab, erholten sich aber bis zur ersten postoperativen Blutabnahme, so daß der Unterschied zur präoperativen Messung für die Erythrozyten 2 - 3 x 10^{12}/l betrug, für das Hämatokrit 0,02 und 0,03 Einheiten, für den Hämoglobingehalt 0,07 und 0,8 mmol/l. Innerhalb der ersten Woche nach der Operation verringerte sich die Erythrozytenzahl um weitere 2 x 10^{12}/l, beim anderen Tier sogar um 5,4 x 10^{12}/l. In der zweiten Woche war dann bei zwei Ziegen ein Werteanstieg zu verzeichnen, bei einer Ziege ein weiterer, geringer Verlust.
Die Zahl der Leukozyten bewegte sich präoperativ zwischen 3,6 und 8,4 x 10^{9}/l. Innerhalb der ersten Woche nach der Operation war ein einheitlicher Anstieg um 5 - 10 x 10^{9}/l zu beobachten. Für Ziege Nr.4 wurden am fünften postoperativen Tag 31,5 x 10^{9}/l weiße Blutkörperchen gezählt, zwei Tage danach wurden nur knapp 3 x 10^{9}/l gefunden. Zwei Wochen nach der Perfusion wurden Werte nahe den Ausgangswerten zwischen 6 und 8,5 x 10^{9}/l gezählt.

Die Thrombozytenzahl belief sich präoperativ auf Werte zwischen 460 und 900 x 10^9/l. Nach Perfusionsbeginn sanken sie bei zwei Tieren bis um 500 x 10^9/l ab, der 120-Minuten-Wert lag jedoch wieder nahe den Ausgangszahlen. Für eine Ziege wurden Thrombozytenzahlen von über 2000 x 10^9/l und 1000 x 10^9/l ermittelt. Hierzu ist zu bemerken, daß die gezählten Partikel viel kleiner waren als die sonst gezählten Thrombozyten, aber im Mikroskop dasselbe Bild in bezug auf die Lichtbrechung beim Fokussieren gaben.
Der postoperative Wert lag bei Ziege Nr.1 um 500 x 10^9/l über der präoperativen Zahl, die beiden anderen Tiere zeigten um 200 bis 300 x 10^9/l niedrigere Werte. Der 2-Wochen-Wert von Ziege Nr.1 konnte nicht ermittelt werden wegen Aggregatbildung der Thrombozyten, Ziege Nr.3 und Nr.4 waren in den Bereich ihrer Ausgangswerte zurückgekehrt.

Die Fibrinogenkonzentrationen lagen zwischen 0,90 und 3,34 g/l und veränderten sich in der präoperativen Phase beim einzelnen Tier nur wenig. Während der Perfusion war ein leichtes Absinken der Werte um 0,5 bis 1 g/l zu verzeichnen. Ziege Nr.1 mit Ausgangswerten von 1,36 und 0,90 g/l zeigte während des HLM-Einsatzes einen maximalen Anstieg um 3,5 g/l auf 4,5 g/l, postoperativ fiel der Wert auf ein Mittel von 3,5 g/l ab. Ziege Nr.4 zeigte postoperativ ebenfalls einen Konzentrationsverlust von 1 g/l in bezug auf die Ausgangswerte. Bei Ziege Nr.3 konnte eine Woche p.o. eine Konzentration von 4,5 g/l gemessen werden, der 2-Wochen-Wert lag über der Ausgangskonzentration.

Die Gerinnungstests TPZ, PTT und die Thrombinzeit ergaben für Ziege 1 präoperative Werte, die eine Gerinnungshemmung vermuten ließen. Das Tier wurde trotzdem operiert, da die Ergebnisse bei Operationsbeginn noch nicht vorlagen. Zur Messung der TPZ wurden bei dieser Ziege während

der Perfusion Zeiten von 9 bis 15 sec gestoppt, was einer Gerinnungsaktivität von über 100 Prozent entsprechen würde. Die PTT war vor der Operation größer als 500 sec, für die Thrombinzeit wurden 319 sec gemessen. Nach der Heparingabe stieg die Thrombinzeit während der ersten 40 Minuten der Perfusion kontinuierlich an und wurde erst bei der 50-Minuten-Messung größer als 500 sec. Die Ursache für diese abnormalen präoperativen Gerinnungswerte konnte nicht gefunden werden.

In den Darstellungen für die TPZ und die PTT während der Perfusion sind daher auch nur die Verläufe von drei Tieren verzeichnet.
Der Verlauf der Thrombinzeit während HLM wurde in beiden Versuchsreihen nicht dargestellt, da durch die Heparinisierung die Meßwerte außerhalb des Meßbereiches lagen.
Die TPZ betrug präoperativ bei Ziege 4 81 Prozent, Ziege 3 war von 70 Prozent auf eine TPZ von 54 Prozent abgesunken. 12 Prozent wurden für Ziege Nr.1 gemessen. Nach der Heparinisierung bewegte sich die TPZ bei Ziege Nr.3 und Nr.4 zwischen 40 und 50 Prozent, die für Ziege Nr.1 präoperativ gemessenen 31,5 sec (18 Prozent) sanken auf 9 bis 12 se (> 100 Prozent) ab. Nach der Operation wurden für dieses Tier 11 sec gestoppt, die anderen Ziegen wiesen eine TPZ von 50 und 48 Prozent auf. Bei Ziege Nr.1 war eine Normalisierung bereits am ersten postoperativen Tag festzustellen, Ziege Nr.3 kehrte am dritten Tag, Ziege Nr.4 am siebten Tag in ihren Normalbereich zurück. Die 2-Wochen-Werte lagen über den Ausgangswerten.
Die PTT betrug vor der Operation zwischen 17 und 21 sec. Während der Perfusion stieg sie auf Zeiten zwischen 64 und 156 sec an, wobei die Heparin-Nachdosierung bei den Tieren 3 und 4 jeweils durch einen Kurvenanstieg beim 90-Minuten-Wert verdeutlicht wird. Für Ziege 1 wurden während der Perfusion und als postoperativer Wert nur Zeiten

von über 500 sec gemessen. Ziege Nr.3 und Nr.4 hatten postoperativ eine PTT von 61 beziehungsweise 68 sec, ab dem ersten postoperativen Tag lagen die Werte aller Tiere wieder im präoperativen Bereich.
Bei der Thrombinzeit lagen die Ausgangswerte bei Ziege 3 zwischen 19,7 und 21,6 sec, bei Ziege 4 wurden 15,9 und 16,4 sec gestoppt. Ziege 1 hatte zwölf Tage vor der Operation eine Thrombinzeit von 16,5 sec, der präoperative Wert betrug 319 sec.Ab dem ersten postoperativen Tag wurden für Ziegen 1 und 4 Zeiten gemessen, die zwischen 2 und 7 sec über den Ausgangswerten lagen. Ziege 3 dagegen zeigte in der postoperativen Phase starke Schwankungen im Verhalten der Thrombinzeit, wobei der 2-Wochen-Wert nur 15,6 sec betrug.

Die Na^+-Konzentration bewegte sich während des Beobachtungszeitraums bei allen Tieren zwischen 138 und 148 mmol/l und unterlag auch während der Perfusion nur geringfügigen Schwankungen innerhalb dieses Bereichs.
Für die Chloridionen wurden präoperative Werte zwischen 106 und 112 mmol/l gemessen. Während der Perfusion wurde ein initiales Absinken um 2 bis 5 mmol/l beobachtet, postoperativ traten leichte Schwankungen innerhalb des Ausgangsbereichs auf.

Die K^+-Konzentration betrug präoperativ 3,8 bis 4,5 mmol/l. Während des HLM-Einsatzes war nach zehn Minuten ein Anstieg bei Ziege Nr.3 um mehr als 2 mmol/l zu beobachten, beim 30-Minuten-Wert war - wie auch bei Ziege Nr.1 - noch eine Erhöhung gegenüber dem präoperativen Wert festzustellen. Anschließend folgte wie bei den anderen Tieren eine Konzentrationsabnahme. Die postoperativen Werte lagen alle unter den Ausgangswerten, obwohl sie sich im Verlauf von zwei Wochen wieder den präoperativen Werten annäherten.

Für die Ca^{++}-Konzentration wurden präoperativ Werte zwischen 2,2 und 2,4 mmol/l ermittelt. Bei der Perfusion sanken die Werte bis zu 0,5 mmol/l ab, lagen danach alle unter ihren Ausgangswerten und stiegen in den ersten postoperativen Tagen wieder an. Für Ziege 1 konnte ein Wiederanstieg der Ca^{++}-Konzentration erst am vierten Tag gemessen werden. Nach zwei Wochen hatte allein Ziege Nr.4 ihren präoperativen Wert wieder erreicht.

6.3.2 Nicht-Oberlebende

Die Narkosedauer bei Ziege 2 betrug sechs Stunden. Wegen intraoperativer Schwierigkeiten bei der Kanülierung lag die erste Heparingabe von 150 IE/kg schon 80 Minuten zurück,als die HLM die Perfusion übernehmen sollte, so daß wegen der ACT von 168 sec nochmals 80 IE/kg verabreicht wurden. Zehn Minuten nach Perfusionsbeginn war die ACT größer als 800 sec. Die Druckdifferenz am arteriellen Filter in der HLM stieg jedoch zunehmend an, so daß dieser aus dem System entfernt werden mußte. Die mit dem Hemochrom gemessenen Gerinnungszeiten fielen dann langsam bis bis zum 120-Minuten-Wert von 256 sec ab. Der mittlere Blutdruck bewegte sich während der Operation im Bereich von 117 bis 151 mm Hg, die vom EKG abgeleitete Herzfrequenz betrug 96 bis 140 Schläge/min. Die Blutgasanalysen ergaben für den arteriellen pO_2 Werte zwischen 175 und 207, der arterielle pCO_2 lag zwischen 23,4 und 25,4 mm Hg. Der pH schwankte von 7,4 bis 7,51, der Base-Excess betrug -1,2 bis -3,3 mmol/l. Vier Stunden nach Operationsende wurde eine Körpertemperatur von 35,5°C gemessen und eine Heizsonne über dem Tier angebracht. Die Gerinnungszeit betrug 13 min. Nach Spontanatmungsversuchen

verschlechterten sich die jetzt venös gemessenen Blutgase (pO_2: 12,9 mm Hg, pCO_2: 71,3 mm Hg), so daß die Ziege für weitere 14 Stunden bei Bewußtsein beatmet wurde. Am Morgen nach der Operation hatte das Tier eine Temperatur von 39,2°C und konnte auch extubiert werden. Die folgenden zwei Tage konnte das Tier nicht selbständig aufstehen, wenn es aufgestellt wurde, kam es zu Schmerzäußerungen. Meist lag es auf der Seite. Nahrung nahm es nicht zu sich, Harn und etwas Kot wurden abgesetzt. Schwache Pansengeräusche und -bewegungen konnten festgestellt werden, Atmung und Herzfrequenz waren unauffällig. Die Gerinnungszeit blieb bei 17 Minuten. Da das Tier zunehmend Exzitationen mit Schlagen der Extremitäten bekam, wurde ein Schmerzmittel verabreicht. Am Abend des zweiten postoperativen Tages verstarb das Tier.

Sektion und histologische Untersuchung erbrachten folgende Ergebnisse:
Die Lunge war bis in die Trachea von klarem Schaum erfüllt. Histologisch wurde ein akutes eiweißreiches alveoläres Lungenödem und ein alveoläres Emphysem diagnostiziert. Im Herzbeutel befanden sich ca. 10 ml klare Flüssigkeit. Das Epikard der linken Kammer war von multiplen Petechien und Ekchymosen übersät, das Endokard zeigte diese Veränderungen bis in die Vorkammer hinein. Die rechte Kammer und Vorkammer zeigten nur einzelne Petechien. Wegen Autolyse konnten die anderen Präparate nicht histologisch beurteilt werden.

Die präoperativen Erythrozytenzahlen schwankten zwischen 9,9 und 15,8 x 10^{12}/l. Hämatokrit und Hämoglobingehalt vollzogen diese Auf- und Abbewegung mit, wobei Werte zwischen 0,25 und 0,32 sowie zwischen 5,21 und 6,95 mmol/l gemessen wurden. Während der Perfusion wurde nach einem

leichten anfänglichen Anstieg der Erythrozytenzahl bis zu 0,7 x 10^{12}/l ein Abfall auf 13,7 x 10^{12}/l beobachtet, postoperativ wurden 17,1 x 10^{12}/l gezählt. Den Hämatokrit und der Hämoglobingehalt fielen auch während der Perfusion ab, der postoperative Wert war jedoch um 0,5 für den Hämatokrit beziehungsweise um 1 mmol/l für das Hämoglobin höher als der präoperative Wert.

Bei den Leukozyten wurde in der ersten präoperativen Woche ein Anstieg von 3 auf über 18 x 10^9/l festgestellt, der präoperative Wert betrug 7 x 10^9/l. Nach der Operation hatte sich diese Zahl fast verdoppelt.

Die Thrombozyten stiegen präoperativ von 200 auf 340 x 10^9/l. Während der Perfusion war ein leichter Abfall, gefolgt von einem Wiederanstieg zum 120-Minuten-Wert zu verzeichnen. Die postoperative Zahl lag mit 211 x 10^9/l unter dem präoperativen Wert. Der erste postoperative Tag brachte einen Anstieg auf 428 x 10^9/l, bei der letzten Blutabnahme am zweiten postoperativen Tag wurde eine Thrombozytenzahl von 367 x 10^9/l gezählt.

Die Fibrinogenkonzentration betrug in der präoperativen Phase 2,18 bis 2,30 g/l, eine Woche vor der Operation wurden nur 1,05 g/l gemessen. Während der Perfusion fiel die Konzentration bis um 0,4 g/l ab, der postoperative Wert lag jedoch nur 0,2 g/l unter dem präoperativen. Am zweiten postoperativen Tag war die Fibrinogenkonzentration auf 3,06 g/l angestiegen.

Die TPZ schwankte präoperativ zwischen 56 und 74 Prozent. Nach Beginn der Perfusion fiel sie von 70 bis auf 47 Prozent ab und stieg bis zu 52 Prozent postoperativ wieder an. Am zweiten postoperativen Tag wurden 46 Prozent gemessen.

Die PTI betrug vor der Operation 19,1 bis 26,3 sec. Nach der Heparinisierung stieg sie auf 119 sec und fiel auf postoperativ gestoppte 61 sec ab. Am zweiten postoperativen Tag wurden noch 12,3 sec festgestellt.

Für die Thrombinzeit wurden 13,1 sec eine Woche vor der Operation gemessen, die anderen präoperativen Zeiten lagen zwischen 19,4 und 22,3 sec. Die am zweiten postoperativen Tag ermittelte Zeit betrug 46,7 sec. Die Na^+-Konzentration fiel vor der Operation von 148 auf 142 mmol/l ab. Während der Perfusion lagen die Werte zwischen 134 und 136 mmol/l, der 60-Minuten-Wert war mit 120 mmol/l besonders niedrig. Postoperativ erfolgte ein Anstieg bis auf 151 mmol/l am zweiten Tag.
Für die Cl^--Konzentration wurde ein ähnlicher Verlauf beobachtet. Vor der Operation fiel der Wert von 108 auf 104 mmol/l ab, der 60-Minuten-Wert zur Zeit der HLM war 88 mmol/l und stieg danach auf 100 mmol/l an. Am letzten Meßtag wurde eine Chloridionenkonzentration von 98 mmol/l festgestellt.
Die K^+-Konzentration fiel präoperativ von 4,33 auf 3,90 mmol/l ab. Während der Perfusion sanken die Werte weiter, ein Aufwärtsknick im Kurvenverlauf ist wiederum bei der 60-Minuten-Messung zu verzeichnen. Die postoperative Konzentration von 2,80 mmol/l fiel trotz K^+-Substitution auf 2,69 mmol/l am zweiten Tag ab. Die Konzentration der Calciumionen sank vor der Operation von 2,49 auf 2,26 mmol/l. Im Verlauf des HLM-Einsatzes fiel der 60-Minuten-Wert auf 1,79 mmol/l, der postoperative Wert war 1,89 mmol/l. Die folgenden zwei Meßtage blieb dieser Meßwert fast konstant.

6.4 Versuchsreihe C

Die fünf Ziegen dieser Versuchsreihe (5 bis 9) wurden für die zweistündige Perfusion thorakotomiert. Eine Ziege überlebte den Eingriff. Die Ziegen 6 bis 9 verstarben innerhalb von neun Stunden nach der Operation.

6.4.1 Überlebende

Ziege Nr.5 wurde einer fünfstündigen Narkose unterzogen. Zehn Minuten nach Eröffnung des Thorax sank der Blutdruck plötzlich auf 20 mm Hg ab, und es kam zu Herzflimmern. Durch intrakardiale Xylocaingabe normalisierte sich die Herzaktion wieder und der Blutdruck kehrte in den Bereich von 70 bis 100 mm Hg zurück. Die Herzfrequenz schwankte zwischen 60 und 82 Schlägen/min, nach Absetzen der HLM stieg sie auf 100 bis 122 Schläge/min. Während der zweistündigen Perfusion wurde ein pH von 7,33 bis 7,37 gemessen, die Blutgasanalyse ergab Werte für den arteriellen pO_2 von 41,6 bis 134,6 mm Hg und für den pCO_2 von 33,9 bis 47,7 mm Hg. Der Base-Excess schwankte zwischen -5,4 und -0,6 mmol/l. Heparin wurde in einer Menge von 165 IE/kg verabreicht. Nach 30 Minuten wurde eine ACT von 155 sec gemessen und daraufhin zu Beginn der Perfusion 80 IE/kg nachgegeben. Nach zehn Minuten war die ACT auf 41 sec angestiegen. Ein weiteres Mal wurde nach 50 Minuten bei einer ACT von 210 sec mit 80 IE/kg nachdosiert, eine halbe Stunde vor Perfusionsende wurden nochmals 50 IE/kg verabreicht.

Eine halbe Stunde nach Operationsende konnte die Ziege extubiert werden, nach vier Stunden stand das Tier und nahm Futter auf. Wegen starker Unruhe und Schmerzäußerungen wurde ein Schmerzmittel gegeben. 24 Stunden nach der

Operation wurde die Thoraxdrainage entfernt, durch die 250 ml Flüssigkeit aus der Brusthöhle entfernt worden waren. Danach war das Tier ruhiger. Am zweiten postoperativen Tag wurde Muskelzittern beim Stehen besonders in den Hintergliedmaßen bemerkt. Die Ziege war weiterhin schwach, am vierten Tag konnte sie in den Laufstall gebracht werden. Trotz oberflächlicher Entzündung der Hals- und Thoraxnähte war der Allgemeinzustand bis zur Tötung des Tieres gut. Die Ziege wurde zwei Tage nach Tötung ohne zwischenzeitliche Kühlung seziert. Vor allem bei den histologischen Präparaten war daher eine fortgeschrittene Autolysezu bemerken.
In der Umgebung der Operationsstellen an der rechten Halsseite und der rechten Thoraxwand waren die Haut und die Unterhaut phlegmonös angeschwollen. Im Thorax wurde eine zirkumskripte fibrinös-adhaesive Pleuritis festgestellt. Die histologische Untersuchung der Lunge ergab eine hochgradige herdförmige interstitielle Pneumonie mit Sklerose und Atelektasen sowie ein alveoläres Lungenemphysem. Im aortalen Ausflußtrakt des linken Ventrikels wurden einzelne Petechien gefunden.

Zwei Wochen vor der Operation war bei dem Tier ein Hämatom aufgefallen, das sich vom Nabel bis zum Euter erstreckte. Ursache war ein Hornstoß einer anderen Ziege. Durch Einzelhaltung und konservative Behandlung war die Umfangsvermehrung bis zum Operationszeitpunkt weitgehend zurückgegangen. Die Erythrozytenzahl stieg innerhalb einer Woche von 11,2 x 10^{12}/l auf den präoperativen Wert von 14,9 x 10^{12}/l. Hämatokrit und Hämoglobingehalt stiegen ebenfalls an auf präoperative Werte von 0,28 und 6,64 mmol/l. Nach Beginn der Perfusion sank die Erythrozytenzahl um 4 x 10^{12}/l und stieg bis zu postoperativ gezählten 11,7 x 10^{12}/l wieder an. Der Hämatokrit fiel ebenfalls ab auf den 30-Minuten-Wert von 0,20, postoperativ be-

trug er 0,23. Der Hämoglobingehalt sank auf 4,59 mmol/l ab, postoperativ wurden 5,46 mmol/l gemessen. Der weitere Verlauf zeigte einen Tiefpunkt am ersten postoperativen Tag mit darauf folgender Erholung, ab dem fünften Tag setzte bei diesen drei Meßgrößen jedoch wieder eine Verminderung ein. Der letzte gemessene Wert war für die Erythrozytenzahl 7,13 x 10^{12}/l, für den Hämatokrit 0,15 und für den Hämoglobingehalt 3,22 mmol/l.
Die Leukozytenzahl sank vor der Operation von 7,2 auf 4,1 x 10^{9}/l ab. Nach der Perfusion bewegte sie sich zwischen 1 und 3,2 x 10^{9}/l, die letzte Woche zeigte einen Anstieg auf 18 x 10^{9}/l.

Die Thrombozytenzahl stieg im präoperativen Zeitraum von 520 auf 734 x 10^{9}/l. Während des HLM-Einsatzes sank die Zahl um 500 x 10^{9}/l ab. Danach war ein stetiger Anstieg bis auf den 2-Wochen-Wert von 1330 x 10^{9}/l zu beobachten.

Die Fibrinogenkonzentration schwankte präoperativ zwischen 2,34 und 2,62 g/l. Zu Beginn der Perfusion sank der Wert um mehr als 0,80 g/l ab und stieg bis zum 120-Minuten-Wert an bis auf 2,30 g/l. Die postoperative Fibrinogenkonzentration betrug 2,02 g/l und fiel bis zum ersten Tag noch weiter ab. Am vierten Tag war die Höhe der präoperativen Werte wieder erreicht.

Die TPZ fiel vor der Operation von 71 auf 60 Prozent. Nach der Heparinisierung sank die Gerinnungsaktivität bis auf den niedrigsten Wert nach 90 Minuten Perfusion von 45 Prozent ab, danach wurden 56 und 57 Prozent gemessen.
Am ersten postoperativen Tag wurde eine TPZ von 43,5 Prozent festgestellt, bis zum vierten Tag war der Wert auf 64 Prozent angestiegen. Nach zwei Wochen wurde eine TPZ von 55 Prozent ermittelt.

Die PTT bewegte sich zwischen 17,9 und 27,7 sec. Der präoperative Wert von 19,1 sec erhöhte sich nach der Heparingabe kontinuierlich bis zum 90-Minuten-Wert von 142 sec. Postoperativ wurden 90 sec ermittelt, ab dem ersten Tag blieb die PTT im Bereich von 22,6 bis 28,8 sec.

Für die Thrombinzeit war ein präoperativer Anstieg von 15,9 auf 19,4 sec zu verzeichnen. Am ersten postoperativen Tag wurden 18,6 sec gestoppt. Bis auf einen niedrigen Wert am siebten Tag wurden ähnliche Zeiten an den verbleibenden Meßtagen ermittelt.

Die Na^+-Konzentration zeigte wenig Veränderung. Präoperativ stieg sie von 139 auf 143 mmol/l, während der Perfusion wurden konstant 140 mmol/l gemessen, nach der Operation wurden 143 und 144 mmol/l ermittelt.

Die Cl^--Konzentration fiel präoperativ von 109 auf 103 mmol/l ab. Nach Beginn der Perfusion fiel der Wert weiter auf 100 mmol/l ab, postoperativ wurden 104 mmol/l gemessen. Danach wurde ein Anstieg bis auf 108 mmol/l am zweiten Tag mit nachfolgendem Absinken bis auf 102 mmol/l beobachtet.

Die K^+-Konzentration sank von 4,09 auf 3,36 mmol/l ab. Der 30-Minuten-Wert zeigte einen höheren Wert, dann sank die Konzentration bis auf 2,83 mmol/l ab. Postoperativ wurden 2,56 mmol/l gemessen am vierten Tag, bis zum 14. Tag stieg die Konzentration auf 3,9 mmol/l.

Für die Ca^{++}-Konzentration wurden präoperativ Werte von 2,38 und 1,94 mmol/l ermittelt. Während der Perfusion sank die Konzentration gleichmäßig ab bis auf einen postoperativen Wert von 1,45 mmol/l. Bis zum 2-Wochen-Wert erfolgte ein langsamer Wiederanstieg auf 1,83 mmol/l.

6.4.2 Nicht-Überlebende

Die Narkose dauerte bei diesen Operationen 4,5 bis 5 Stunden, bei Ziege Nr.8 wurde eine sechsstündige Narkose durchgeführt.

Ziege Nr.6 waren 150 IE Heparin/kg verabreicht worden. Nach 30 Minuten wurden 80 IE/kg nachgegeben und die Perfusion begonnen. Weitere zehn Minuten später wurde eine ACT von 254 sec gemessen und daher nochmals 80 IE/kg nachdosiert. Am arteriellen Filter stieg nach 25 Minuten Perfusion der Druck, so daß er aus dem System ausgeschaltet wurde. Die ACT betrug zu diesem Zeitpunkt 452 sec und stieg weiter bis auf 842 sec.
Außerdem kam es während der Perfusion zu einem arteriellen Druckabfall, so daß 800 ml Flüssigkeit über die HLM zugegeben werden mußten. Die Herzfrequenz schwankte zwischen 60 und 82 Schlägen/min, es konnten 3,5 l/min gepumpt werden. Die arteriellen Blutgasanalysen erbrachten folgende Werte: pH von 7,34 bis 7,40; pO_2 von 51 bis 129 mm Hg; pCO_2 von 12,8 bis 49,6 mm Hg und der Base-Excess von -3,3 bis 0 mmol/l. Nach Operationsende stieg der pCO_2 an, der pO_2 fiel ab und das Tier atmete spontan, bewegte sich jedoch nicht von selbst. In den folgenden sechs Stunden wurden die Blutgase pathologisch, Schaum trat aus dem Maul,und das Tier verstarb.

Ziege Nr.7 wurde mit 150 IE/kg heparinisiert, die erste gemessene ACT betrug 250 sec. Daraufhin wurden 100 IE/kg nachgegeben, die ACT stieg auf 605 sec. Zuvor wurde der arterielle Filter wegen eines Druckunterschiedes von 400 Torr aus dem System genommen. die Herzfrequenz bewegte sich zwischen 70 und 90 Schlägen/min,und es konnten 2 l/min gepumpt werden. Bei den arteriellen Blutgasanalysen betrug der pH 7,36 bis 7,50, der pO_2 82,8 bis 368 mm Hg, der pCO_2 39 bis 50 mm Hg. Der Base-Excess lag

lag zwischen 1,7 und 7,9 mmol/l. Postoperativ war keine Spontanatmung festzustellen, trotz Beatmung sank der pO_2 auf Werte zwischen 30 und 40 mm Hg, der pCO_2 stieg bis auf 70 mm Hg, der pH sank bis auf 7,14 ab. Zwei Stunden nach Operationsende nahmen Streckkrämpfe und Zuckungen besonders im Hals- und Kopfbereich zu. Vier Stunden p.o. wurde das Tier getötet.

Ziege Nr.8 bekam 200 IE/kg injiziert. Nach 30 Minuten wurde eine ACT von 66 sec gemessen und 150 IE/kg nachgegeben. Die ACT stieg danach auf 846 sec und blieb während der gesamten Perfusionszeit über 550 sec. Wegen Volumenmangels mußten 1000 ml Flüssigkeit über die HLM zugegeben werden. Es wurden 2 l/min gepumpt. Der mittlere Blutdruck betrug 42 bis 95 mm Hg, die Herzfrequenz stieg gegen Perfusionsende von 70 bis 90 auf 120 Schläge/min an, bei Operationsende wurde eine Frequenz von 130/min gemessen. Nach der Operation war das Tier sehr unruhig und zuckte krampfartig. Zwei Stunden atmete das Tier spontan, wurde dann aber wegen steigendem pCO_2 wieder beatmet. Acht Stunden p.o. trat Tachykardie auf (180/min), der pCO_2 stieg auf 82 mm Hg. Die Ziege verstarb neun Stunden post operationem.

Bei Ziege Nr.9 wurde während der Operation vermehrte Flüssigkeit im Herzbeutel (ca. 20 bis 30 ml) festgestellt. Das Tier wurde mit 200 IE/kg heparinisiert,nach 1,25 Stunden wurden 80 IE/kg nachdosiert. Die höchste ACT betrug 595 sec, die niedrigste 285 sec. Zehn Minuten nach Perfusionsbeginn kam es zu einem totalen Ausfall des Oxygenators, so daß die V.cava-Schlingen geöffnet wurden. Die Perfusion wurde fortgesetzt, die Blutoxygenierung erfolgte nun ausschließlich über die Lunge. Als arterielle Blutgase wurden für den pO_2 36 bis 67 mm Hg gemessen, für den pCO_2 37 bis 48 mm Hg. Der pH betrug 7,25 bis 7,43, der Base-Excess schwankte zwischen -8,7 und 0,2 mmol/l. Es wurden 1,5 bis 2 l/min gepumpt. Während und nach der Ope-

ration floß dem Tier hellrotes Blut aus der Nase. Nach der Operation zitterte und zuckte die Ziege, der mittlere Blutdruck schwankte zwischen 40 und 100 mm Hg, die Herzfrequenz betrug bis zu 130 Schlägen/min. Teilweise setzte wieder Nasenbluten ein. Das Tier konnte extubiert werden, die Blutgaswerte waren unauffällig. Acht Stunden post operationem verstarb das Tier.
Aufgrund fortgeschrittener oder beginnender Autolyse konnten die histologischen Präparate von Leber, Niere, Milz und Glutealmuskulatur teilweise nicht beurteilt werden.

Bei Ziege Nr.6 wurden etwa 50 ml rötliche, seröse Flussigkeit in der Thoraxhöhle gefunden. Anhand der Lungenpräparate wurden ein akutes eiweißreiches Ödem, eine herdförmige interstitielle Pneumonie mit Atelektasen und ein herdförmiges alveoläres Lungenemphysem diagnostiziert.
Im linken Ventrikel bedeckten multiple Petechien mehr als 2/3 des Endokards.
Die Leber war in den Pfortaderästen blutreich, wie es auch beim Kollaps als Stauungshyperämie im Magen-Darmbereich beobachtet werden kann. Es konnte eine geringgradige zentroazinäre Leberzellverfettung festgestellt werden. Die rechte Niere hatte zwei pfennigstückgroße Infarkte.
Im linken Lungenspitzenlappen wurde bei Ziege Nr.7 eine interstitielle Pneumonie, ein alveoläres Emphysem und eine akute Thrombose einer mittelgroßen Vene und ihres Aufzweigungsgebietes vorgefunden. Einzelne Lungenbezirke zeigten ein akutes eiweißreiches entzündliches Ödem und eine akute fibrinöse Pneumonie im Stadium der Anschoppung. Atelektatische Herde wurden im Bereich der interstitiellen Pneumonie gesehen. Im Herzen wurden im rechten Ventrikel ein Thrombus, einzelne Petechien im Endokard, an den Papillarmuskeln und in der Aortenausflußbahn

gefunden. Im linken Ventrikel waren multiple Petechien und Ekchymosen im Endokard der Kammerwand, besonders wieder in Richtung des Aortenausflusses zu sehen.
In den histologischen Lungenschnitten von Ziege Nr.8 wurde eine ausgedehnte chronische interstitielle Pneumonie mit herdförmiger Schwielenbildung und Atelektasen sowie ein alveoläres Lungenemphysem und ein herdförmiges eiweißreiches Lungenödem gefunden. Der rechte Vorhof war um die Kanülierungsstelle blutig imbibiert, die rechte Kammer zeigte wenige petechiale Blutungen. Im linken Atrium wurden Petechien im Bereich des Anulus fibrosus gesehen, der Ventrikel zeigte außer in der Herzspitze multiple Petechien und Ekchymosen im Endokard.
Ziege Nr.9 hatte eine geringgradige interstitielle Pneumonie mit ausgedehnten Atelektasen im Spitzenlappen. Weiterhin wurde eine akute Stauungshyperämie mit eiweißreichem Stauungsödem und einzelne kleine peribronchiale Entzündungsherdchen in anderen Lungenbereichen gefunden. Am linken Herzohr waren Petechien im Epikard, im Endokard des linken Ventrikels wurden wieder multiple Petechien in Richtung des aortalen Ausflußkonus gesehen. Ein Thrombus haftete der Wand in diesem Bereich an. Im Abdomen waren ca. 10 ml gelbliche klare Flüssigkeit enthalten. Am Gehirn wurden makroskopisch und histologisch keine besonderen morphologischen Veränderungen festgestellt.

Die Erythrozytenzahlen der Ziegen 6 bis 9 bewegten sich vor der Operation zwischen 10,7 und 15,5 x 10^{12}/l. Der Hämatokrit betrug 0,26 bis 0,35, der Hämoglobingehalt schwankte zwischen 4,90 und 8,12 mmol/l. Während der Perfusion fiel die Erythrozytenzahl bei Ziege Nr.9 rapide ab um 5,6 x 10^{12}/l, postoperativ lag sie um 5 x 10^{12}/l niedriger als vor der Operation. Entsprechend sanken auch der Hämatokrit um 0,7, der Hämoglobingehalt um 1 mmol/l. Die anderen Tiere zeigtenein leichtes Absinken dieser Meßwerte, postoperativ ergaben die Messungen aber gleich hohe oder erhöhte Werte im Vergleich zu den präoperativen.

Für die Leukozyten wurden präoperativ Zahlen zwischen 4,6 und 13,2 x 10^9/l festgestellt, wobei sich die Werte für die Ziegen 6 und 8 nur wenig änderten, Ziege 8 hatte nach der Operation eine unveränderte Leukozytenzahl, bei den Ziegen 6 und 7 stiegen die Werte um 8 x 10^9/l, Tier 9 zeigte eine Verminderung um 6 x 10^9/l.

Die Thrombozytenzahlen lagen präoperativ zwischen 610 und 1000 x 10^9/l. Nach Beginn der Perfusion waren beim 60-Minuten-Wert Ziege 7 und beim 90-Minuten-Wert von Ziege 6 vorübergehende Anstiege zu beobachten, die postoperativen Werte aller Tiere waren jedoch um 300 bis 650 x 10^9/l kleiner als die vor der Operation gemessenen. Die niedrigsten Zahlen wurden für Ziege 7 mit 222 x 10^9/l ermittelt.

Die Fibrinogenkonzentration betrug vor der Operation zwischen ≈2,0 - 3,0 g/l. Während des HLM-Einsatzes kam es bei allen Tieren am Anfang zu einem Absinken der Konzentration, gefolgt von einem leichten Wiederanstieg. Postoperativ lagen die Werte im Vergleich zu den präoperativen um 1 bis 1,5 g/l niedriger.

Für die TPZ der Tiere wurden präoperative Werte von 55 bis 89 Prozent gemessen. Nach einer halben Stunde Perfusion wurden die niedrigsten Gerinnungsaktivitäten festgestellt, anschließend nahmen sie wieder zu. Postoperativ waren die Werte um 15 bis 35 Prozent kleiner als diejenigen vor der Operation.

Die PTT bewegte sich in der präoperativen Phase zwischen 14,9 und 22,8 sec. Nach der Heparinisierung stieg sie bei Ziege 9 nur mäßig an bis zum 120-Minuten-Wert von 88 sec, postoperativ wurden 65 sec gestoppt. Die anderen Tiere zeigten einen maximalen Anstieg beim 30-Minuten-Wert, postoperativ wurden Zeiten zwischen 77 und 133 sec gemessen.

Die Thrombinzeit lag vor der Operation zwischen 12,6 und 22,8 sec. Bei den nachfolgenden Messungen lagen alle Zeiten außerhalb des Meßbereiches.

Die Na^+-Konzentration betrug zwischen 144 und 149 mmol/l. Nach Beginn der Perfusion sank sie bei Ziege 9 um mehr als 20 mmol/l ab, bei den anderen Tieren sank sie auf 142 beziehungsweise 139 mmol/l. Bei Ziege 8 wurde postoperativ eine Konzentration von 281 mmol/l angegeben.

Die Cl^--Konzentration schwankte vor der Operation von 102 bis 111 mmol/l. Während der HLM-Zeit sank die Konzentration bei den Ziegen 8 und 9 um 20 mmol/l, bei Ziege 6 um 6 mmol/l, bei Ziege 7 um 10 mmol/l.

Die präoperativen K^+-Werte bewegten sich zwischen 3,50 und 4,49 mmol/l. Zehn Minuten nach Perfusionsbeginn wurde für Ziege 6 ein um etwa 2 mmol/l höherer Wert gemessen, drei Tiere zeigten einen geringen Kaliumanstieg. Die 20-Minuten-Werte lagen bereits wieder nahe dem Ausgangswert oder nur leicht darüber. Lediglich Ziege 6 behielt diese hohen Konzentrationen bis zum 30-Minuten-Wert bei. Im weiteren Verlauf sanken die Werte weiter ab um 0,6 bis 1,3 mmol/l. Bei Tier 7 war die Konzentration im Vergleich zum präoperativen Wert nur um 0,2 mmol/l erniedrigt.

Für die Ca^{++}-Konzentration wurden präoperativ Werte zwischen 1,95 und 2,60 mmol/l ermittelt. Während der Perfusion sank die Konzentration auf postoperative Werte, die beim Einzeltier bis 0,9 mmol/l niedriger lagen als die präoperativen Zahlen.

Versuchsreihe B

Verlaufwerte

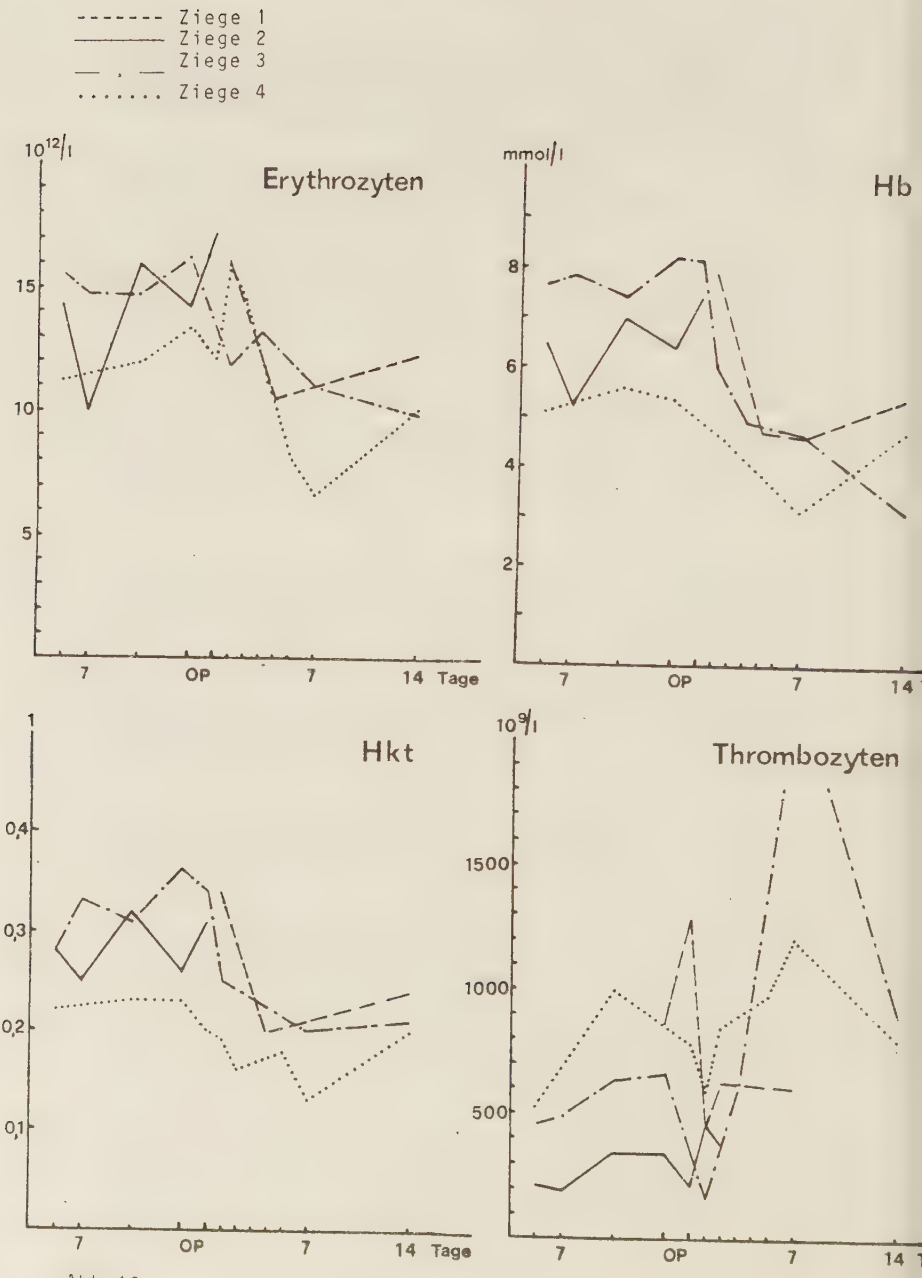


Abb. 12

Versuchsreihe B

HLM - Werte

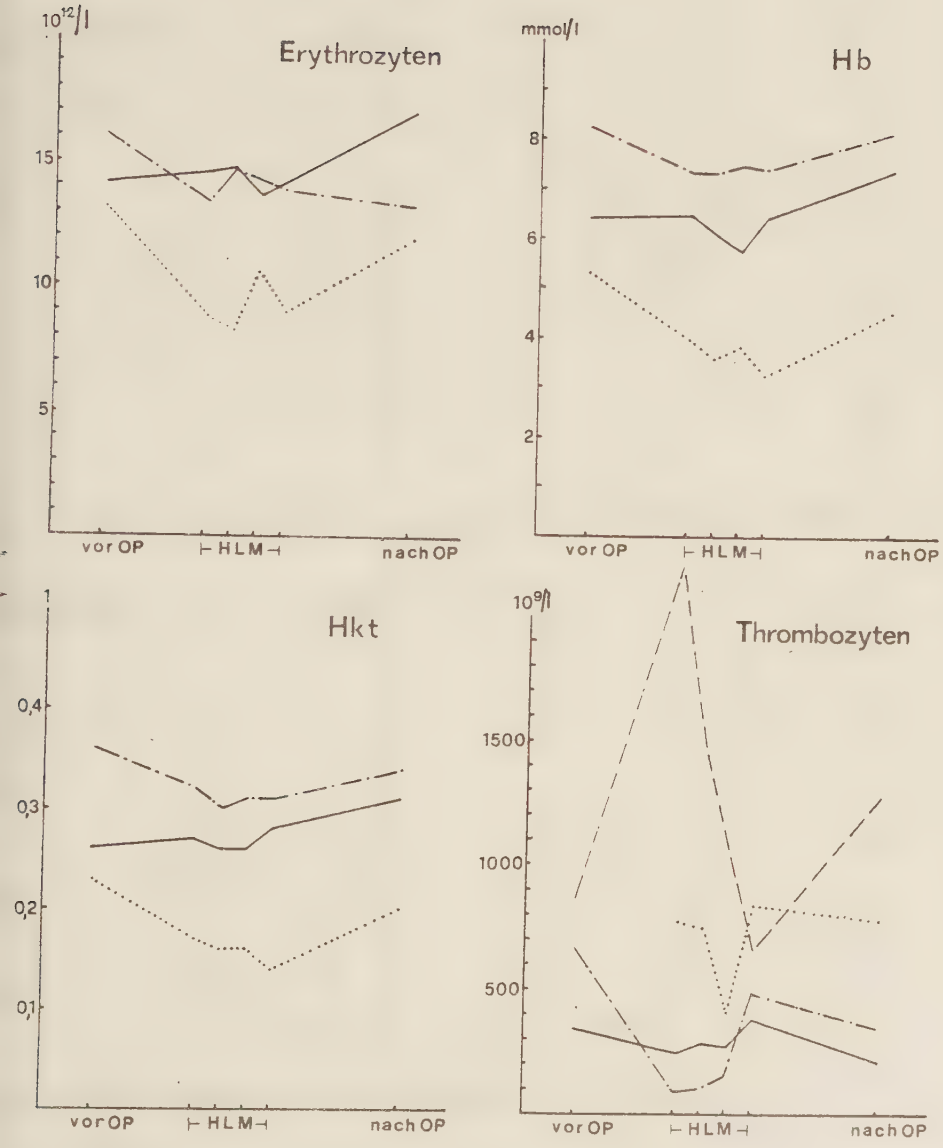


Abb. 13

Versuchsreihe B
Verlaufswerte

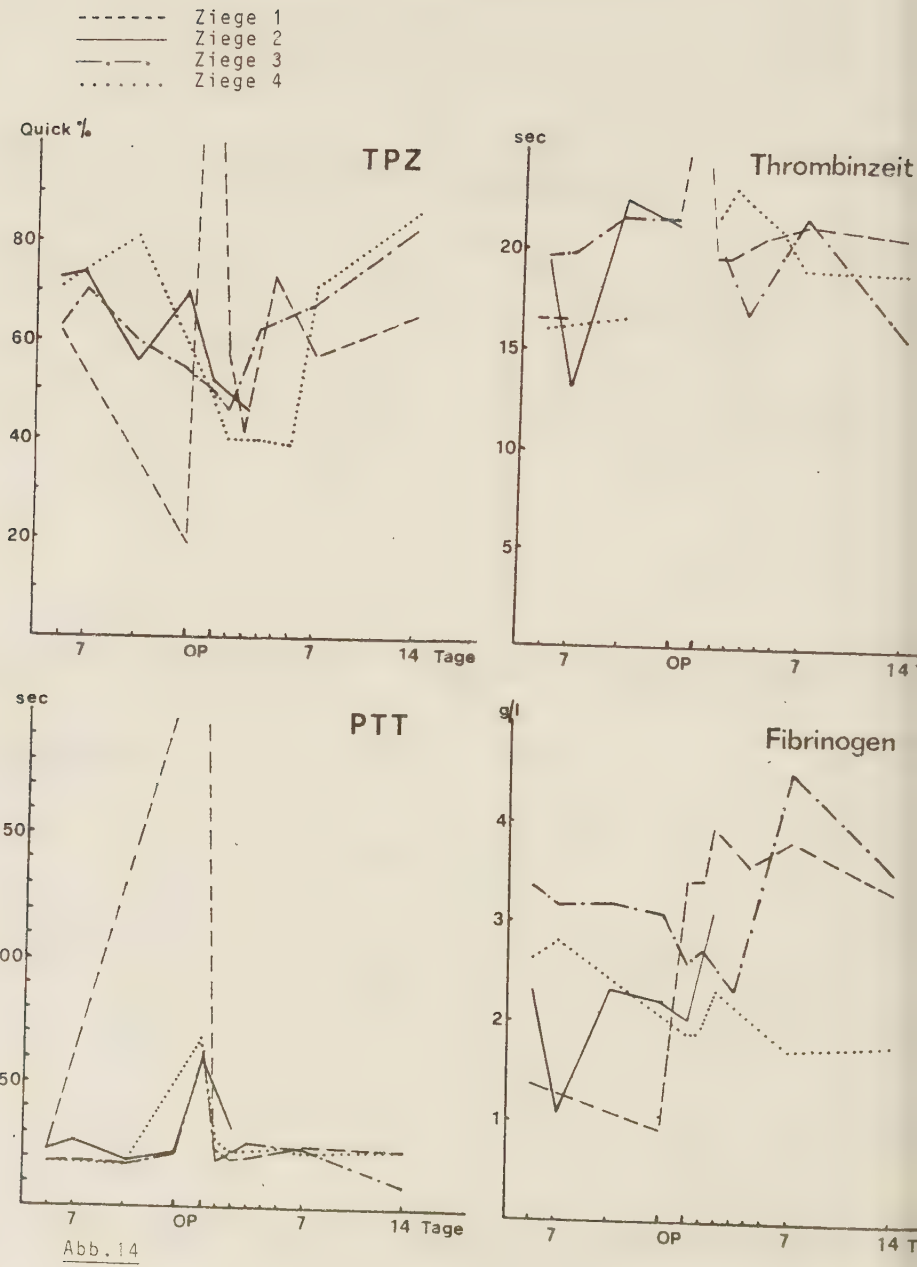
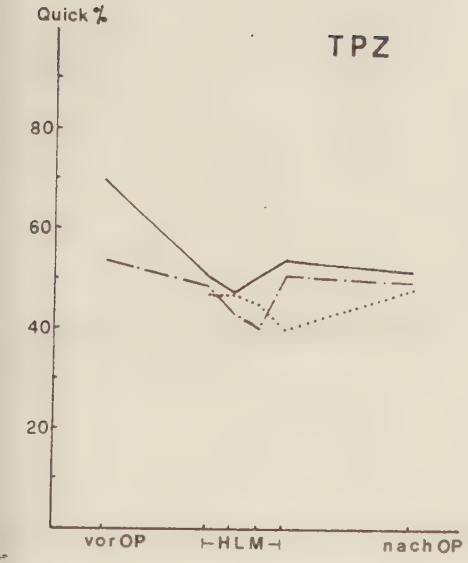
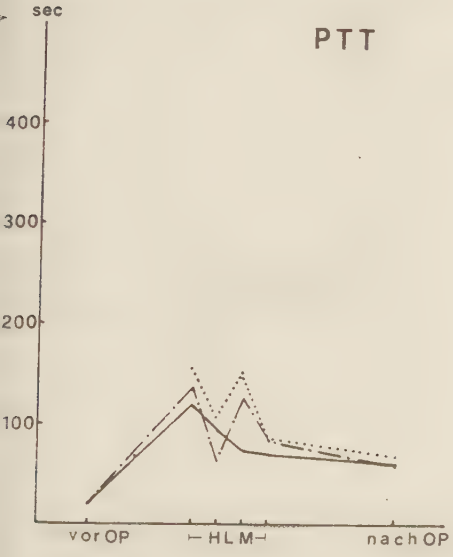


Abb. 14

Versuchsreihe B

HLM - Werte





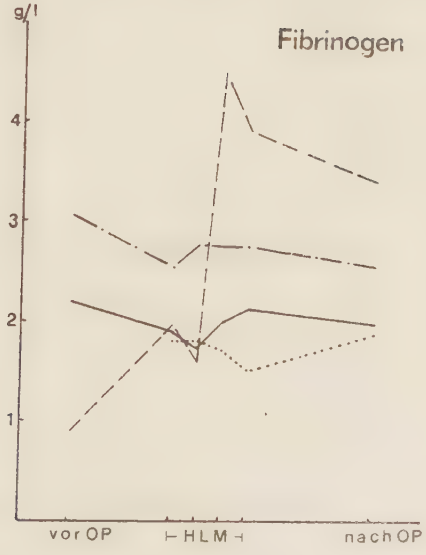
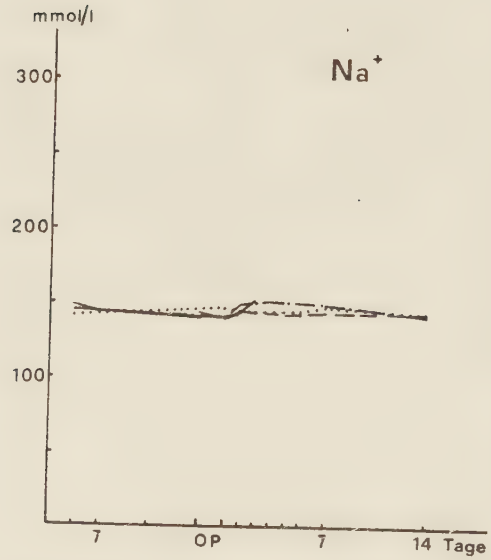


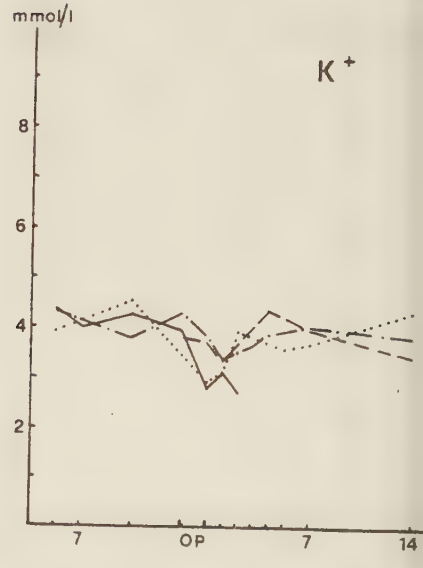
Abb. 15

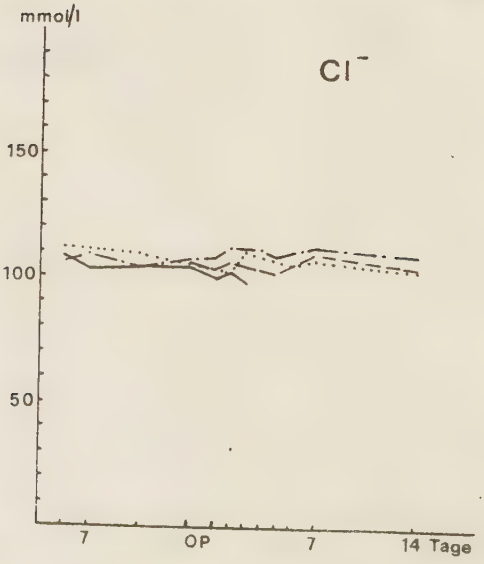
Versuchsreihe B

Verlaufwerte

------- Ziege 1
——————— Ziege 2
—.—.—. Ziege 3
..... Ziege 4







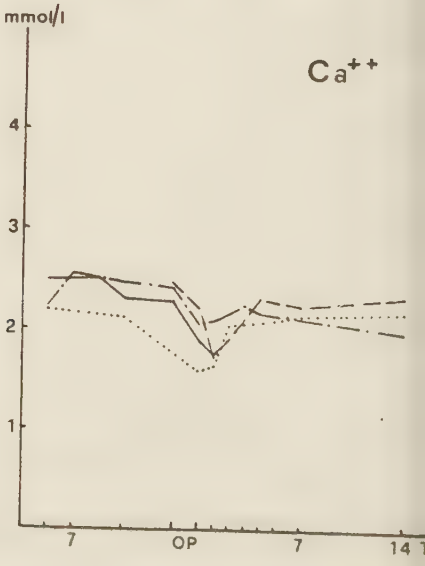


Abb.16

Versuchsreihe B

HLM-Werte

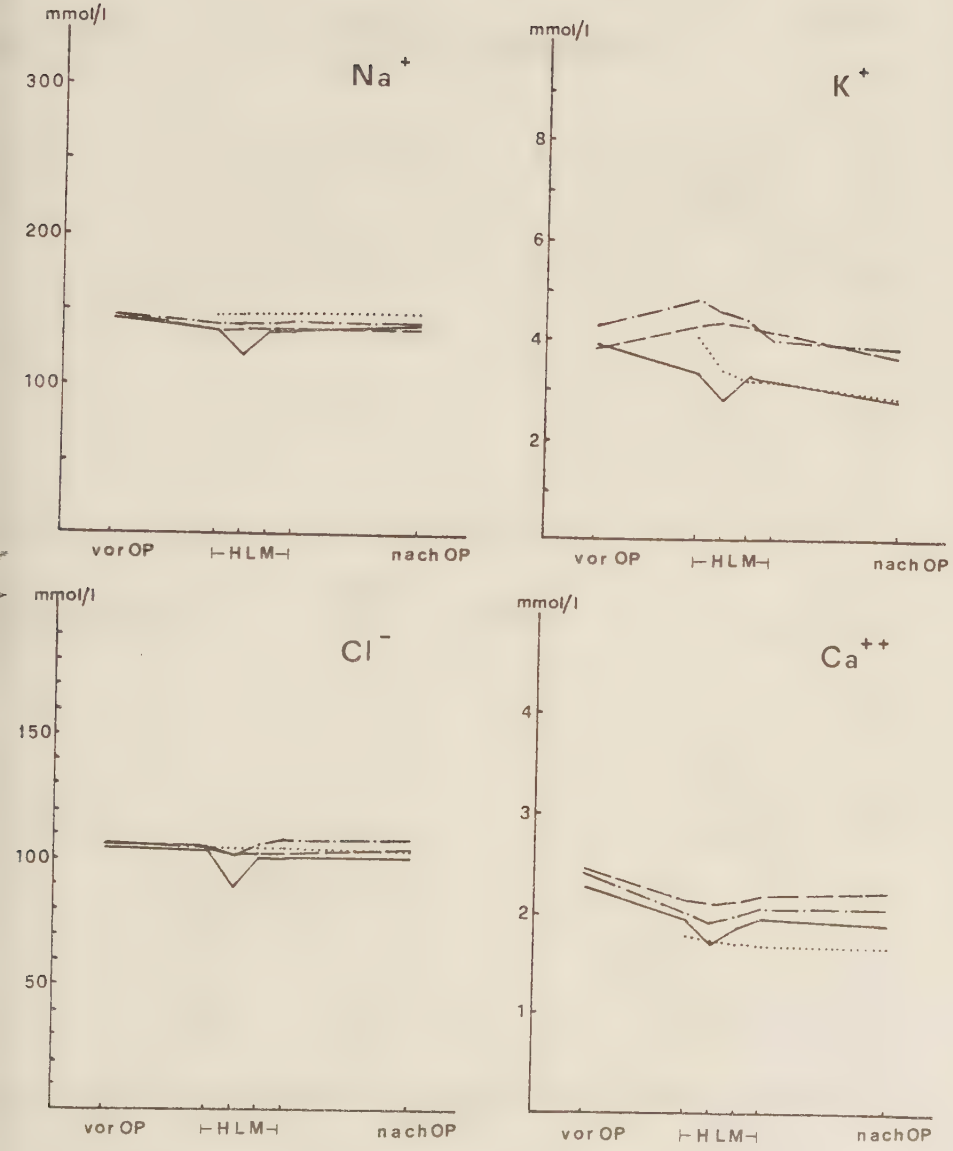
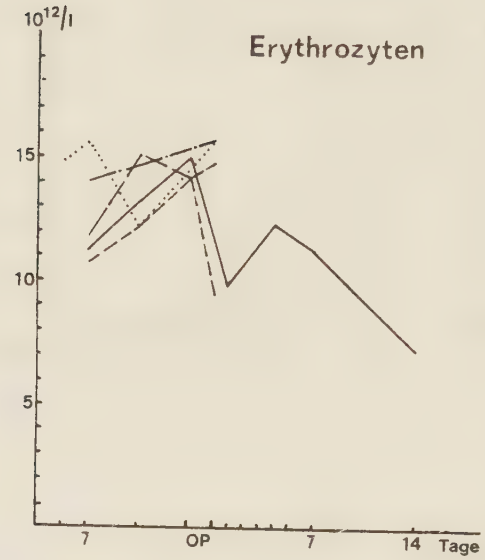


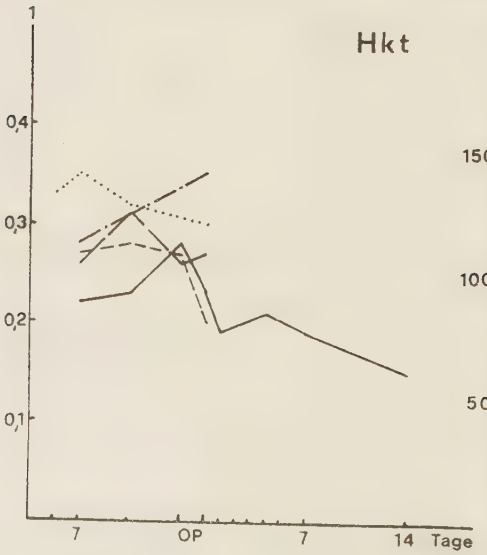
Abb.17

Versuchsreihe C

Verlaufswerte

——— Ziege 5
— — Ziege 6
—.—. Ziege 7
..... Ziege 8
------- Ziege 9





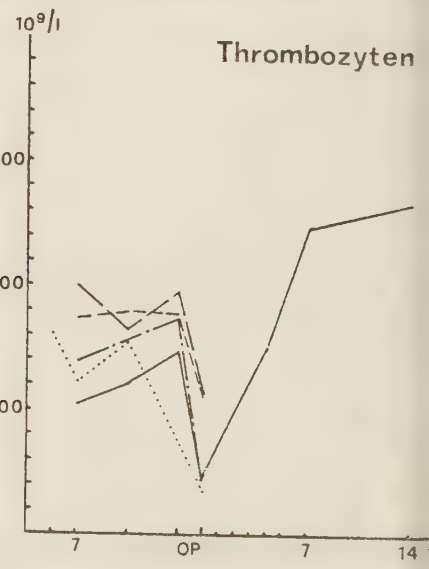
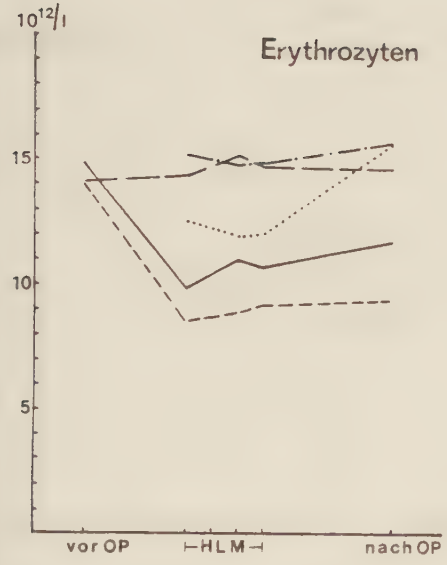
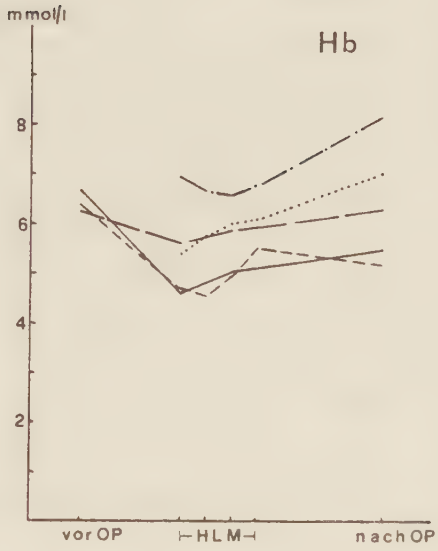


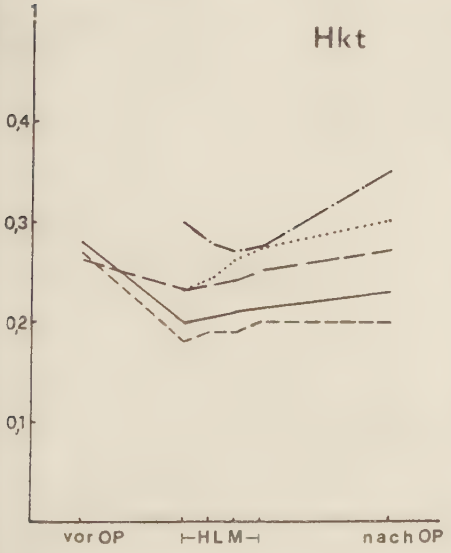
Abb.18

Versuchsreihe C

HLM - Werte







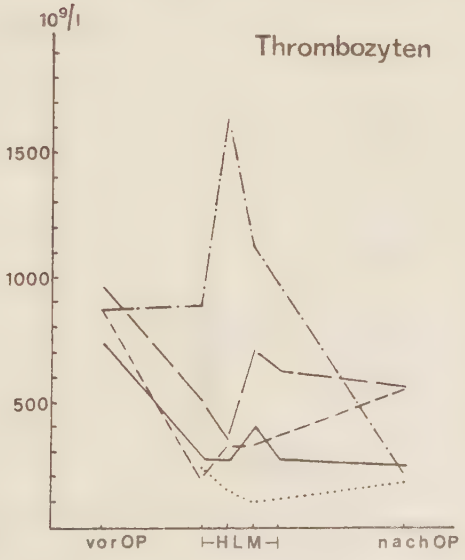
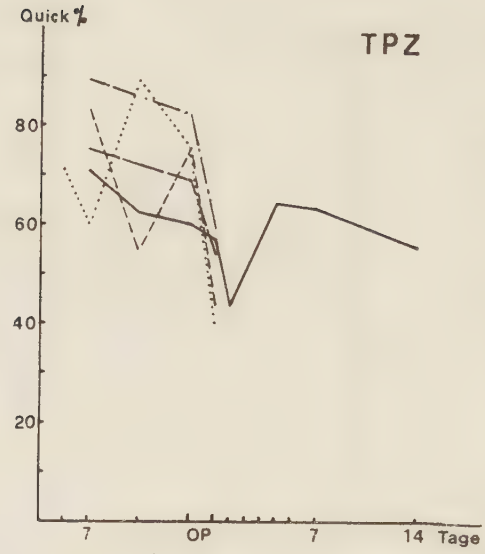


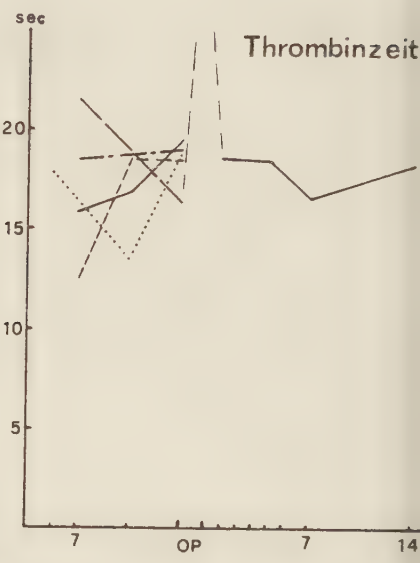
Abb. 19

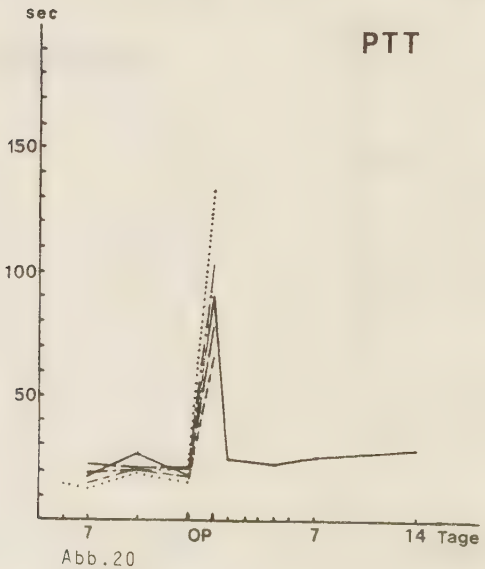
Versuchsreihe C

Verlaufswerte

——— Ziege 5
— — — Ziege 6
—.—.— Ziege 7
..... Ziege 8
------- Ziege 9







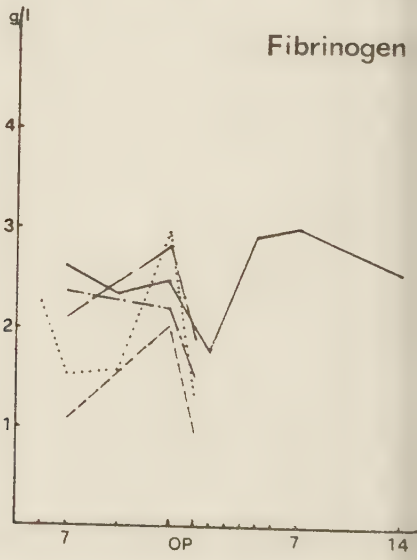
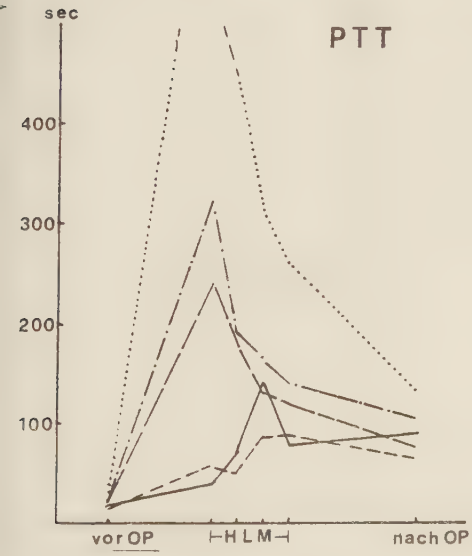


Abb.20

Versuchsreihe C

HLM - Werte



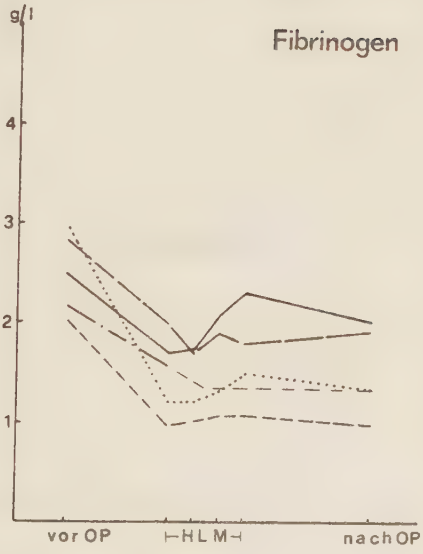
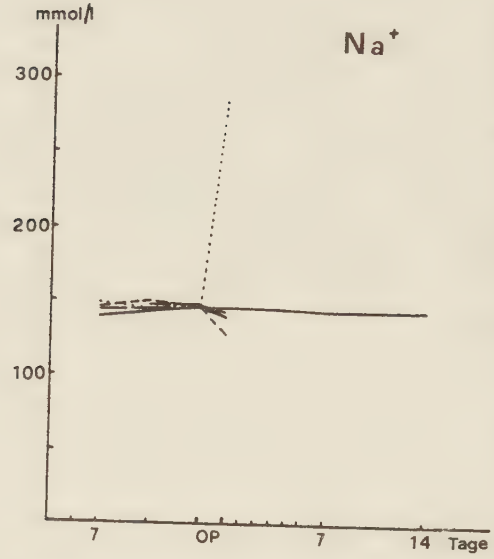


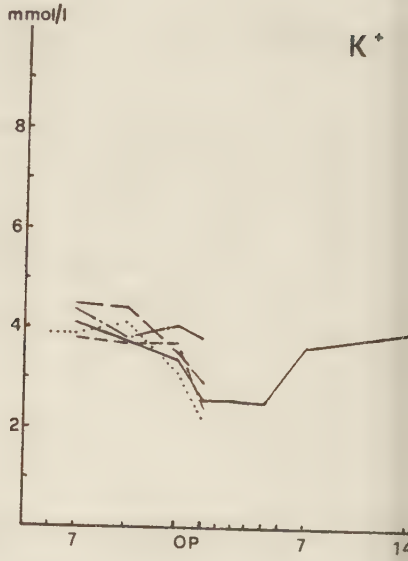
Abb.21

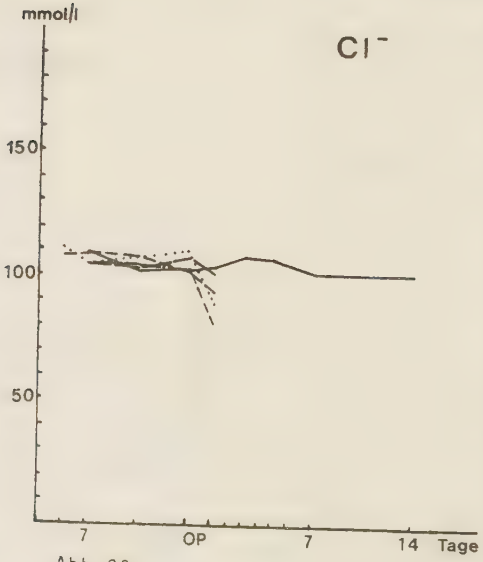
Versuchsreihe C

Verlaufwerte

——— Ziege 5
— — — Ziege 6
—.—. Ziege 7
..... Ziege 8
------- Ziege 9







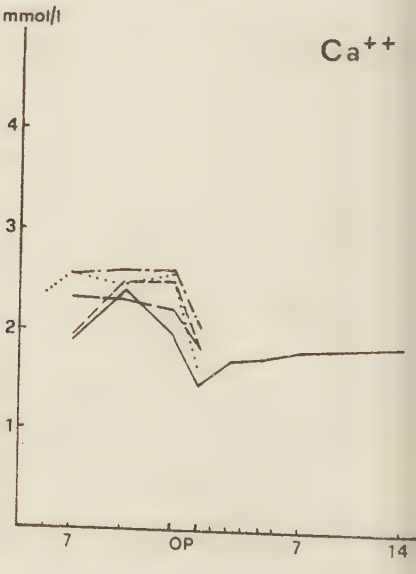


Abb.22

Versuchsreihe C

HLM - Werte

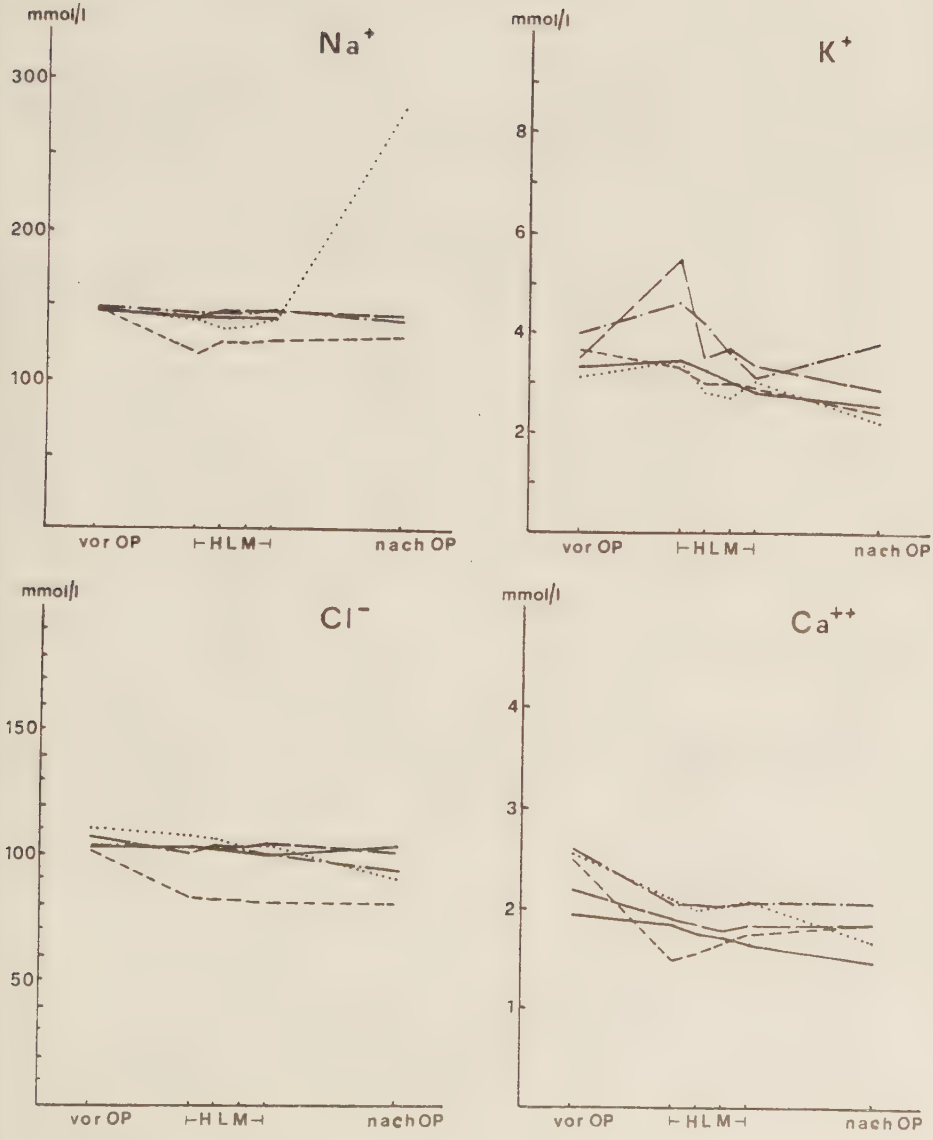


Abb.23

Versuchsreihe B

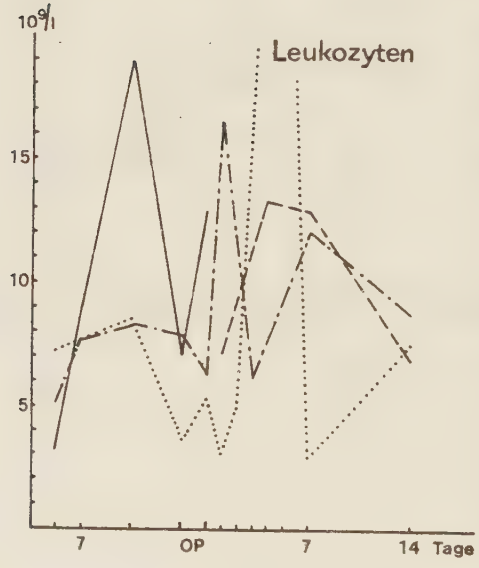
Verlaufswerte

Versuchsreihe C

Verlaufswerte

— — — Ziege 1
——— Ziege 2
—.—.— Ziege 3
..... Ziege 4

——— Ziege 5
— — — Ziege 6
—.—.— Ziege 7
..... Ziege 8
------- Ziege 9



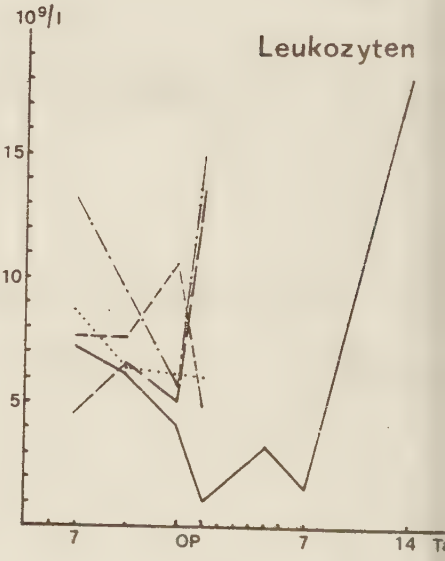


Abb. 24

7 Diskussion

7.1 Vergleich der eigenen Ergebnisse mit Literaturangaben

Wie aus den Tabellen 1 bis 3 hervorgeht, ist die Mehrzahl der in der Literatur zu findenden Angaben über Blutparameter bei Ziegen in Ländern ermittelt worden, in denen die Ziegenhaltung eine größere Bedeutung hat. Die genügsamen Tiere werden häufig in Gebirgslagen gehalten und weisen daher erhöhte Erythrozytenzahlen im Gegensatz zu den Flachland-Ziegen auf. Die von KRAFT (1964) und CHRISTOPH (1971) angegebenen Werte von 13 bis 17 x 10^{12}/l beziehungsweise 12 bis 17 x 10^{12}/l dürften vom Tiermaterial her den von mir untersuchten Ziegen gleichen. Die von mir ermittelten Werte für den Hämatokrit, den Hämoglobingehalt und die Leukozytenzahl sind in der dort angegebenen Bandbreite zu finden. Angaben zur Thrombozytenzahl fehlen bei KRAFT (1964); HOLMAN und DEW (1963, 1964, 1965) zählten 49 und 63 x 10^{9}/l. Die anderen Autoren geben Werte von 229 bis 639 x 10^{9}/l an.

Die individuellen Werteschwankungen des Einzeltieres waren bei meinen Verlaufsmessungen gering. Bei der Korpuskelzählung sind sie schon zu einem großen Teil durch den methodisch bedingten Variationskoeffizienten von 10 bis 15 Prozent begründet. Ein Vergleich der von mir gefundenen Gerinnungwwerte mit den Literaturwerten ist wegen der Verwendung anderer Reagenzien und teilweise anderer Methoden nur mit Vorbehalt möglich. Die von mir ermittelten TPZ-Werte von 45 bis 80 Prozent entsprechen gestoppten Zeiten zwischen 16,5 und 13 sec und liegen somit genau zwischen den Literaturwerten für die Prothrombinzeit, wie dieser Test auch genannt wird. Die Kontrollwerte für PTT, Thrombinzeit und Fibrinogen unterscheiden sich deutlich von den Literaturwerten. Als Ursachen sind hierbei die unterschied-

lichen Bestimmungsmethoden anzuführen, denen im Rahmen dieser Arbeit aber keine Beachtung geschenkt werden sollte.

7.2 Heparinabbau
Eigene Untersuchungen und Literatur

Der Heparinabbau der Ziegen zeigte im Verlauf keine Besonderheiten. Sowohl Gruppe I (150 IE Heparin/kg) als auch Gruppe II (300 IE Heparin/kg) zeigten bei der TPZ nach einem Niedergang der Gerinnungsaktivität einen Wiederanstieg der Werte, der bei allen Tieren relativ gleichmäßig erfolgte. Die jeweils erste Messung nach der Heparingabe ließ allerdings ein unterschiedliches Maß der Gerinnungshemmung erkennen. In Gruppe I wurden bei der ersten Bestimmung stärker gestreute TPZ-Werte von 13,9 bis 34,5 Prozent gemessen, bei der zweiten TPZ-Messung lagen die Werte wie auch die Ausgangswerte nahe zusammen.In Gruppe II wurde ähnliches beobachtet. Bei der ersten Blutabnahme konnte nur bei einem Tier ein meßbarer Wert ermittelt werden, bei der zweiten Blutabnahme lagen die TPZ-Werte der Ziegen bis zu 24 Prozent auseinander, nach zwei Stunden war eine Annäherung der Prozentzahlen untereinander erfolgt. Dieses unterschiedliche individuelle Ansprechen auf die Heparinisierung ließ sich auch bei den gegenüber Heparin empfindlicheren Gerinnungstests, der PTT und vor allem der Thrombinzeit, feststellen. In Gruppe I lag die PTT nach 30 Minuten bei allen Tieren innerhalb des Meßbereiches, die Thrombinzeit wurde nach 30 bis 90 Minuten wieder meßbar. In Gruppe II hingegen dauerte es zwischen einer bis zu drei Stunden bis zum Erhalt des ersten Meßwertes für die PTT, die Thrombinzeit konnte nach 90 Minuten bis drei Stunden gemessen werden. Der Bereich der Ausgangswerte war

in Gruppe I nach drei bis vier Stunden, in Gruppe II nach acht bis zehn Stunden wieder erreicht. Die Gerinnungsaktivität des einzelnen Tieres war also in bezug auf die verschiedenen Gerinnungstests nicht gleichmäßig herabgesetzt. Außerdem erfuhren die Ziegen bei der Verabreichung derselben Heparinmenge eine verschieden starke Gerinnungshemmung.

NYMAN u.a. (1974) berichten von einer dosisabhängigen Halbwertszeit einer Heparin-Einzeldosis. Bei zwei Probanden wurden nach der Injektion von 10.000 Einheiten Halbwertszeiten von 69 bis 83 Minuten gemessen, nach der Verabreichung von 3.000 Einheiten Heparin wurde eine Halbwertszeit von 40 Minuten festgestellt. RICK (1977) gibt für intravasal appliziertes Heparin eine Halbwertszeit von 30 Minuten bis zwei Stunden an, ohne daß auf die verabfolgte Menge näher eingegangen wird. Eine Beeinflussung der Fibrinogenkonzentration durch die Heparinapplikation wurde nicht festgestellt.

7.3 Eigene Ergebnisse bei der Anwendung der HLM bei Ziegen. Erörterung der Problematik

Die in den Versuchsreihen B und C ermittelten Erythrozytenzahlen zeigten während der Perfusionszeit ein Abfallen, nach Beendigung der Perfusion stiegen sie bestenfalls wieder auf den präoperativen Wert an. In der Regel blieben die Erythrozytenzahlen niedrig. Bei den überlebenden Ziegen konnte postoperativ ein weiterer Erythrozytenverlust festgestellt werden. Zwei Wochen nach der Operation machte sich eine leichte Erholung bei den Tieren der Versuchsreihe B bemerkbar, die Erythrozytenzahl des thorakotomierten Tieres aus Reihe C war weiter abgesunken, blieb

aber über 7 x 10^{12}/l. Hämolytisch verfärbtes Plasma wurde in keinem der Fälle gesehen.

Nach REIDEMEISTER (1973) dürfte es sich dabei um eine perfusionsbedingte Traumatisierung der Erythrozyten mit dadurch verkürzter Überlebenszeit handeln.

Die Leukozytenzahl zeigte von Operationsbeginn an starke Schwankungen. Bei den überlebenden Tieren der Versuchsreihe B stellten sich nach fünf bis sieben Tagen wieder normale Werte ein. Die überlebende Ziege aus Versuchsreihe C hatte aufgrund ihrer Wundinfektion bei Versuchsende sehr hohe Leukozytenzahlen.

Die Thrombozytenwerte sanken nach Beginn der Perfusion in jeder Versuchsreihe ab bis auf jeweils ein Tier in jeder Gruppe, das einen starken Werteanstieg zeigte. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bei den Zählungen die Kleinheit derKorpuskeln aufgefallen war, so daß möglicherweise Plättchenteile als ganze Thrombozyten gezählt worden sind. In Versuchsreihe B handelte es sich zudem um die Ziege mit den nicht erklärbaren präoperativen Gerinnungswerten. Außerdem zeigte sie als einziges Tier postoperativ eine höhere Thrombozytenzahl als vor der Operation. Bei allen übrigen Ziegen lagen die postoperativen Plättchenzahlen niedriger als die präoperativen. Während der HLM wurde ein je Tier unterschiedlicher Wiederanstieg der Thrombozytenzahl registriert, der in Versuchsreihe B gegen Ende der Perfusionszeit erfolgte. In jeder Versuchsgruppe war eine Ziege, die besonders niedrige Thrombozytenzahlen hatte (89 und 70 x 10^9/l), nach der Operation hatten alle Tiere über 100 x 10^9/l. Bis zum zweiten Tag erreichten die Plättchenzahlen wieder den Normalbereich. Nach einer Woche wurden für Ziege 4 und besonders Ziege 3 hohe Thrombozytenwerte ermittelt, der 14-Tage-Wert betrug wieder unter 1.000 x 10^9/l. Die überlebende Ziege der Versuchsreihe C

zeigte postoperativ eine bis auf 1330 x 10^9/l ansteigende Thrombozytenzahl.
Der Thrombozytenabfall während der HLM war zwar bedeutend, doch müßte die verbleibende Anzahl noch eine ausreichende Gerinnbarkeit des Blutes gewährleisten. Beim Menschen werden 50 x 10^9/l als Schwellenwert für Blutungen angesehen. Über die Funktionsfähigkeit der Thrombozyten ist damit allerdings keine Aussage gemacht. SCHRICKER u.a. (1976) sind mit anderen Autoren der Ansicht, daß die Aggregationsneigung der Thrombozyten durch Kontaktaktivierung an den Fremdoberflächen der HLM verstärkt wird und die entstehenden Mikroaggregate in den Filtern der HLM abgefangen oder in der Mikrozirkulation sequestriert werden. De LEVAL u.a. (1975) fanden dagegen in Versuchen an Hunden heraus, daß die Blutplättchen während der Perfusion hauptsächlich in der Leber gespeichert werden und während dieser Zeit die Fähigkeit zu Adhäsion und Aggregation verlieren. Nach Perfusionsende kehrten nachweislich dieselben Thrombozyten in den Kreislauf zurück und konnten wieder zunehmend ihre Funktionen wahrnehmen.

Die Gerinnungswerte zeigten bei allen überlebenden Tieren einen normalen Verlauf. Das Fibrinogen sank nach der Perfusion ab, danach folge ein Wiederanstieg,und nach zwei Wochen waren die präoperativen Konzentrationen wieder erreicht. Ziege 1, die präoperativ ungewöhnlich wenig Fibrinogen aufwies, zeigte bereits während der Operation einen starken Anstieg der Fibrinogenkonzentration. Wegen der insgesamt auffällig abweichenden präoperativen Gerinnungswerte ist diese Ziege nicht mit den anderen Tieren vergleichbar und wird aus der Betrachtung ausgeklammert.

Die im Vergleich zu den präoperativen Messungen abgesunkenen TPZ-Werte stiegen bei den überlebenden Tieren innerhalb der ersten Woche wieder auf die Ausgangswerte an.

Bei dem überlebenden Tier der Versuchsreihe C wurde ein langsamer Abfall der Gerinnungsaktivität nach dem dritten postoperativen Tag beobachtet, doch blieben die Quickwerte über 50 Prozent. Die PTT und die Thrombinzeit waren ab dem ersten postoperativen Tag wieder im Normalbereich.

Während der HLM-Zeit sank die Fibrinogenkonzentration bei den Tieren der Versuchsreihe B nur gering um bis zu 0,5 g/l ab. In Versuchsreihe C wurden bei der überlebenden Ziege um bis zu 0,7 g/l niedrigere Konzentrationen gemessen, die anderen Tiere erlitten Fibrinogenverluste von 1 bis 1,8 g/l. Dieser erhöhte Verbrauch ist durch den erheblich schwereren chirurgischen Eingriff zu erklären, der eine größere Gewebstraumatisierung in sich birgt und zu einem vermehrten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren führt.

Die Beurteilung der TPZ und der PTT während der Perfusion wird dadurch erschwert, daß je nach Bedarf jeder Ziege in unterschiedlichen Zeitabständen Heparin nachdosiert werden mußte. In Versuchsreihe B waren die Vorbereitungen zum Einsatz der HLM relativ problemlos und verliefen bei jeder Ziege in ähnlicher zeitlicher Aufteilung, so daß die Nachdosierung bei allen Tieren zu einem ähnlichen Zeitpunkt notwendig wurde. Der Kurvenverkauf der PTT zeigt dies deutlich.

In der zweiten Versuchsreihe waren die zeitlichen Operationsabläufe nicht so einfach aufeinander abzustimmen. Daher waren beim ersten HLM-Meßwert die Gerinnungsaktivitäten unterschiedlich beeinflußt. Dies kommt wiederum im Kurvenverlauf der PTT wie auch der TPZ zum Ausdruck. Die postoperativen Werte zeigten eine Annäherung an die Ausgangswerte. Die Natrium- und Chloridionenkonzentrationen schwankten in Versuchsreihe B und C bei den überlebenden Zie-

gen nur wenig. Die nicht überlebende Ziege 2 zeigte während der HLM-Zeit einen vorübergehenden Werteabfall, der auch zum selben Zeitpunkt bei der Kalium- und Calciumkonzentration auftrat. Bei der darauffolgenden Messung lagen die Werte wieder im vorhergehenden Bereich. Die Kalium- und Calciumkonzentrationen sanken in Gruppe B während der Perfusion leicht ab, zwei Ziegen zeigten beim ersten HLM-Wert erhöhte K^+-Konzentrationen.

In Versuchsreihe C blieben die Natrium- und Chloridionenkonzentrationen der überlebenden Ziege konstant. Bei den nicht überlebenden Tieren wurde für Na^+ und Cl^- ein Konzentrationsverlust festgestellt, der sich für beide Elemente auf bis zu 20 mmol/l belief. Der ungewöhnlich hohe postoperative Natriumwert bei Ziege 8 dürfte ein Artefakt sein. Die Kaliumkonzentration wie auch die des Calcium sanken mehr ab als in Gruppe B, zwei Tiere zeigten beim ersten HLM-Meßwert ebenfalls einen Anstieg der Kaliumkonzentration. Dieses Verhalten der Elektrolytkonzentrationen beim Einsatz der HLM stellt nach REIDEMEISTER (1973) keine Besonderheit dar. Lediglich die Abnahme der Chloridionen steht im Gegensatz zu seinen Angaben, wonach die Chloridkonzentration normalerweise zunimmt. Der kurzfristige Kaliumanstieg zu Beginn der HLM bei einigen Ziegen ist durch die Erythrozytenzerstörung zu erklären, bei der große Mengen Kalium freigesetzt werden. Der ausgeprägte Anstieg wurde nur bei fünf Tieren beobachtet, und es ließ sich keine Zuordnung zu überlebenden oder nicht überlebenden Tieren vornehmen. Im Rahmen der Nachsorge erhielten alle Ziegen mit den laufenden Infusionen Kalium und Calcium zugeführt. Das verstorbene Tier in Gruppe B zeigte trotzdem einen weiteren Konzentrationsabfall für das Kalium, der Calciumspiegel war am zweiten Tag wieder ansteigend. In Gruppe C waren die Kalium- und Calciumverluste zwar allgemein höher, doch hatte die überlebende Ziege mit den niedrigsten Kalium- und mit

Abstand den niedrigsten Calciumspiegel, so daß eine Auswirkung des Elektrolytverlustes auf die Überlebensfähigkeit unwahrscheinlich erscheint.

Die übrigen, während der Operation gemessenen Daten wie pH-Wert, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke, Base-Excess, das EKG sowie der Aortendruck zeigten keine auffallenden oder unkontrollierbaren Besonderheiten. Die Blutgase bei Ziege 9 waren nach dem Oxygenatorenausfall während der Perfusion im Bereich der normalen physiologischen Werte.

Die Ursachen der Bewegungseinschränkungen der Extremitäten, die bei den Ziegen 1 und 3 auftraten, konnten nicht abgeklärt werden. Die histologische Untersuchung der Glutealmuskulatur zeigte bei Ziege 3 Myolyse einzelner Muskelzellen. Die Ziegen 4 und 5 hatten diese Erscheinungen nicht gezeigt. DHINDSA u.a. (1970) berichten von Hinterhandschwäche bei trächtigen Ziegen nach maximal 230 Minuten Halothannarkose. Bei den in meinen Untersuchungen operierten Tieren ist zusätzlich an die Verabreichung von Succinylcholin zu denken, das eine vollständige Muskelrelaxion während der Operation garantieren soll. Vom Menschen ist bekannt, daß nach Anwendung dieser Substanz postoperativ dem Muskelkater ähnliche Schmerzen auftreten können. Sicher ist dies als Ursache auch bei den Ziegen nicht auszuschließen. Die Tiere 4 und 5, bei denen diese Schwierigkeiten nicht aufgetreten waren, waren konstitutionell in einem besseren Zustand,und es handelte sich um jüngere Tiere.

Bei den nicht überlebenden Tieren wurden postoperativ als schwerwiegendste Komplikation die langsame Verschlechterung der Blutgase oder sogar ganz fehlende Spontanatmung sowie offensichtlich zentral bedingtes Muskelzucken zu beobachten. Zwei Tiere zeigten sehr hohe Herzfrequenzen

von 120 Schlägen pro Minute. Ziege 2 aus Versuchsreihe B überlebte zwei Tage, konnte aber erst nach 14 Stunden extubiert werden und lag nur apathisch am Boden, bis sie verendete.

Die respiratorische Insuffizienz ist in der Humanmedizin eine häufig auftretende Komplikation nach Herzoperationen. Eng verbunden mit der Anwendung der HLM ist ein Lungensyndrom, das als "post-perfusion lung syndrome" bezeichnet wird. DUDZIAK (1967) nennt als Anzeichen dafür eine erhebliche Untersättigung des arteriellen Blutes trotz hoher Sauerstoffkonzentrationen in der Inspirationsluft mit nachfolgender Dyspnoe, Zyanose und Hypotension.
Oft tritt ein Lungenödem auf. Wenn es trotz künstlicher Beatmung nicht gelingt, die ungünstigen Verhältnisse zu verbessern, kommt es in den ersten zwei bis drei Tagen nach der Operation zum letalen Ausgang. Die Mortalität beträgt nach Angqben des Autors zwischen 35 und 68 Prozent. Weiterhin zitiert DUDZIAK aus anderen Arbeiten, daß die Diffusionskapazität der Lunge nach Herzoperationen mit Einsatz der HLM postoperativ um 40 Prozent niedriger liegt als der präoperative Wert. Ursache ist ein pulmonaler Kurzschluß, der als Shuntbildung bezeichnet wird. Das venöse Blut gelangt dabei ohne Kontakt mit der Alveolarluft auf die arterielle Seite.
WILLIAMS u.a. (1976) berichten ebenfalls vom Problem der Shuntbildung bei Anwendung der HLM bei Ziegen. Die histologische Untersuchung meiner Ziegen ergab, daß die verstorbenen Tiere alle Anzeichen von akutem Lungenödem sowie ein Lungenemphysem zeigten. Außerdem wurden bei fast allen Tieren herdförmige oder ausgedehntere Bezirke mit Zeichen von zum Teil schon chronischer interstitieller Pneumonie gefunden, so daß die Voraussetzungen für einen optimalen Tasaustausch nicht gegeben waren. Bei angekauften Ziegen werden sich solche Befunde wohl auch nicht vermeiden las-

sen, da die Ziegenhaltung in Kleinbetrieben wahrscheinlich hygienisch uneinheitlich und teilweise mangelhaft ist. DUDZIAK schildert die veränderten Lungen als blutüberfüllt und größtenteils atelektatisch. Blut und klare eiweißreiche Flüssigkeit erfüllt viele Alveolen und Bronchialäste, die Alveolarsepten sind durch Ödem verdickt.

Die geschilderten Beobachtungen und die Befunde meiner Versuche legen die Vermutung nahe, daß Shuntbildung in der Lunge auch den Versuchsausgang meiner Untersuchungen mit beeinflußt hat.
Die Ätiologie der Lungenveränderungem, die zum "post-perfusion lung syndrome" gehören, ist unklar. DUDZIAK führt die Überlegungen anderer Autoren an, die in Richtung einer toxischen Wirkung hoher Sauerstoffpartialdrucke, Anoxie oder CO_2-Retention, Veränderungen der Oberflächenaktivität, Störungen der Mikrozirkulation (Sludge), Überempfindlichkeit gegenüber artgleichem Blut, Anstieg des Plasmahistaminspiegels während der HLM, Zerstörung der Lipidfraktionen und Denaturierung der Plasmaproteine und multipler Luft- und Fettembolien im kleinen Kreislauf gehen. Einige der angeführten Faktoren werden auch bei Operationen ohne HLM beobachtet und sind schon länger für ihre toxischen Wirkungen auf die Lunge bekannt, so daß ihr Auftreten nicht unbedingt mit der Anwendung der HLM im Zusammenhang stehen muß.

Die bei den Sektionen festgestellten subendokardialen Blutungen vor allem in der linken Kammerwand und in Richtung Aortenausfluß wurden bei den überlebenden Tieren ebenfalls festgestellt, wenn auch in geringerem Ausmaß. Bei zwei Ziegen wurden außerdem Entzündungszellen im Myokard gefunden, was auf eine Schädigung des Herzmuskels schließen läßt. Subendokardiale Blutungen werden in der Humanmedizin beschrieben. Sie treten bei hämorrhagischen Diathesen auf, werden durch traumatische, infektiös-toxische oder nervale Ursachen induziert (DOERR, 1974).

Als Ergebnis dieser Untersuchungen ist festzustellen, daß die Funktion des Gerinnungssystems durch den Einsatz der HLM nicht nachhaltig beeinflußt wird. Dies zeigt die postoperative Normalisierung der Werte bei den überlebenden Ziegen. Auch bei den nicht überlebenden Ziegen wies der Verlauf der Gerinnungswerte keine auffälligen Abweichungen auf. Die bei der Verwendung von Kunstherzmodellen an Ziegen benötigten Bluttransfusionen und die Aufhebung der Heparinwirkung durch Protamin hätten nach den Ergebnissen dieser Untersuchungen ausreichen müssen, um die postoperativen Blutungen zum Stillstand zu bringen. Als einziger erkennbarer Befund kann die Insuffizienz der Lunge gewertet werden, die allmählich oder akut eintrat. Ob das beschriebene "post-perfusion lung syndrome" primär als Todesursache in Frage kommt, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Die schon bei den Versuchstieren bestehenden Lungenveränderungen dürften wohl den Versuchsablauf mit beeinflußt haben.

Abschließend kann gesagt werden, daß die Ergebnisse dieser Versuchsreihe keine eindeutige Aussage über die Eignung der Ziege als Versuchstier für die Implantation eines künstlichen Herzens zulassen.

8 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs bei Ziegen und dessen Auswirkungen auf die Gerinnungswerte und die Blutbestandteile. Die Fragestellung ergab sich im Rahmen der Entwicklung eines "künstlichen Herzens", bei der die tierexperimentelle Erprobung bisher an Kälbern durchgeführt wurde. Wegen des schnellen Wachstums dieser Tiere sollte die ausgewachsene Ziege als Versuchstier eingeführt werden. Bei gleichartiger Versuchsdurchführung traten jedoch stets letale postoperative Blutungen auf, die eine Dysfunktion des Gerinnungssystems vermuten ließen. Mögliche Ursachen hierfür sollten untersucht werden.

Bei sechs klinisch gesunden Ziegen wurden Kontrollwerte von Erythrozyten, Hämoglobingehalt, Hämatokrit, Leukozyten und von Gerinnungstests (Thromboplastinzeit, Partielle Thrombiplastinzeit, Thrombinzeit, Fibrinogen) ermittelt. Zwei Gruppen von je fünf Ziegen wurden mit einer einmaligen Dosis von 150 beziehungsweise 300 IE Heparin/kg i.v. behandelt. Der Heparinabbau wurde anhand der Gerinnungstests dokumentiert. Innerhalb jeder Gruppe wurde eine unterschiedlich starke Gerinnungshemmung festgestellt. Ebenso wurde eine ungleichmäßige Veränderung der Gerinnungstests im zeitlichen Verlauf beobachtet.

Zwei Gruppen von vier und fünf Ziegen wurden einer zweistündigen extrakorporalen Perfusion unterzogen. Dieser Zeitraum stimmt etwa mit der Implantationszeit eines künstlichen Herzens überein. Die Ziegen der ersten Gruppe wurden über die großen Halsgefäße an die Herz-Lungen-Maschine (HLM) angeschlossen. Bei den Tieren der zweiten Gruppe wurde der Thorax eröffnet und zusätzlich die V.jugularis caud. über das rechte Herzohr kanüliert. Vor, während und nach

der Perfusion wurden Blutproben entnommen. Die während der Operation abgesunkenen Erythrozyten- und Thrombozytenzahlen stiegen postoperativ wieder an. Die Gerinnungswerte wurden nicht nachhaltig beeinflußt. Die Elektrolytkonzentrationen sowie die übrigen, während der Operation gemessenen Daten wie pH-Wert, Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdrucke, Base-Excess, das EKG und der Aortendruck zeigten keine auffallenden oder unkontrollierbaren Besonderheiten. Drei Ziegen aus der ersten Gruppe und ein Tier aus der zweiten überlebten den Eingriff. Die nicht überlebenden Ziegen verstarben innerhalb der ersten zehn postoperativen Stunden unter zunehmenden Zeichen von Lungeninsuffizienz. Bei der Sektion ließen sich bei allen Tieren in unterschiedlichem Ausmaß subendokardiale Blutungen in der linken Kammerwand und in Richtung Aortenausfluß feststellen. Die histologische Untersuchung einzelner Organe bestätigte die makroskopischen Befunde.

9 Summary

Extracorporeal circulation in goats and its effects on blood cells are the main subjects of this investigation. Up to now artificial hearts were tested in calves, but because of their fast growth the adult goat seemed to be a more suitable animal for these experiments. Though surgery was performed in the same way as in calves the animals were always lost due to severe postsurgical bleeding. A dysfunction of the coagulation system was supposed to be the cause. Physiological data on blood constituents were obtained from six clinically health goats (number of red and white cells, hemoglobin, hematocrit and coagulation tests).

Two groups of five goats each were treated with a single dosage of 150 and 300 IU heparin/kg, respectively. The influence on the coagulation system was monitored by the coagulation tests. The individuals in each group differed slightly in their reaction to anticoagulation and in the clearing of the administered heparin. Extracorporal circulation during two hours was performed in two groups of four and five goats. This is the time needed for the implantation of an artificial heart. In the first group the big vessels in the goats' neck were cannulated. In the second group the v.jugularis caud. was cannulated after right thoracotomy. Blood samples were taken before, while and after the operation. The lowered number of the corpuscles rose again after the perfusion. The blood coagulation was not persistently impeded. The other data during the operation, like concentration of the electrolytes, blood gas analysis, electrocardiogram and aortal pressure did not show any striking or uncontrollable particularity. Three goats of the first group and one of the second group survived. The perished goats died in the first ten hours after the operation with increasing signs of lung failure.

In autopsy all animals showed subendocardial hemorrhage, in different extent, in the left heart and in the direction of the aortic outflow. The histological examination of some organs confirmed the macroscopic findings.

10 Literaturverzeichnis

ADAVAL,S.C.

(1973) Blood coagulation factors in the goat.

Diss.Abstr. Int. 34 B, 459

BARAKAT,M.Z., M.M.EL-GUINDI

(1967) Biochemical analysis of normal goat blood.

Zbl.Vet.Med. 14A, 589 - 596

BARTLETT,R.H., S.W.FONG, N.E.BURNS, A.B.GAZZANIGA, B.M.ACHAUER, J.FRAILE

(1974) Prolonged partial venoarterial bypass: physiologic, biochemical, and hematologic responses.

Ann.Surg. 180, 850 - 856

BHALLA,N.P., R.C.BHALLA, G.L.SHARMA

(1966) Haematological values of healthy hill-goats.

Ind.J.vet.Sci. 36, 33 - 39

BIANCA,W., P.KUNZ, U.HELLMANN, M.SCHELLENBERG

(1977) Einige physiologische Normalwerte von Ziegen.

Schweiz.Arch.Tierheilk. 119, 197 - 199

BIGGS,R., R.M.Mac FARLANE

(1962) Human blood coagulation and its disorders.

Blackwell Sc.Publicatings, Oxford, 1962

BOSS,P.H., M.WANNER

(1977a) Das Blutbild der Saanenziege.

Schweiz.Arch.Tierheilk. 119 , 111 - 119

BOSS,O.H., M.WANNER

(1977b) Klinisch-chemische Parameter im Serum der Saanenziege.

Schweiz.Arch.Tierheilk. 119, 293 - 300

BURNETT,S.H.

(1917) The clinical pathology of the blood of domesticated animals.

2nd Ed.Macmillan. New York

BYRICK,R.J., W.H.NOBLE

(1978) Postperfusion lung syndrome (Comparison of Travenol bubble and membrane oxygenators)

J.Thorac.Cardiovasc.Surg. 76, 685 - 693

CASTRO,A., D.S.DHINDSA, A.S.HOVERSLAND, L.VILLA, C.ROSENTHIEL, J.METCALFE

(1977) Hematologic values in normal pygmy goats.

Am.J.Vet.Res.38.2089 - 2090

CASTRO,A., D.S.DHINDSA, A.S.HOVERSLAND, H.MALKUS, J.METCALFE

(1977) Serum electrolytes in normal pygmy goats.

Am.J.Vet.Res. 38, 663 - 664

CHEVRIER,L.

(1979) Valeurs sanguines normales de la chèvre.

Bull.Soc.Vêt.Prat.de France 63, 519 - 522

CHRISTOPH,H.-J., H.MEYER

(1971) Klinisches Laboratorium, 2.Aufl.
Hirzel Verlag, Leipzig

CLAUSS, - in RICK,W.

(1977) Klinische Chemie und Mikroskopie, 5.Aufl.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York

DHINDSA,D.S., A.S.HOVERSLAND, R.KLUEMPKE

(1970) Halothane semiclosed-circuit anaesthesia in pygmy and large coats.

Am.J.Vet.Res. 31, 1897 - 1899

DOERR,W.

(1974) Organpathologie.
Band I: Herz und Gefäße. Blut und blutbereitende Organe. Atemwege und Lunge.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart

DORNER,J.L., V.D.BASS

(1974) Normal prothrombin time and partial thromboplastin time for the horse, cow and goat.

Vet.Med.Small Animal Clin. 69, 647 - 648

DUDZIAK,R.

(1967) Über Ateminsuffizienz nach Operationen am Herzen mit Anwendung des extracorporalen Kreislaufs; das sogenannte "post-perfusion lung syndrome"

Zbl. Chir. 16, 561 - 566

EDJTEHADI,M.

(1978) Age-associates changes in the blood picture of the goat.

Zbl.Vet.Med.A. 26, 198 - 296

EMMONS,W.F.

(1927) The interrelation of number, volume, diameter and area of mammalian erythrocytes.

J.Physiol. 64, 215

FISH,P.A., C.E.HAYDEN

(1926) A comparison of the blood of a normal and two castrated billy goats.

Cornell Vet. 16, 82

FONG,W.S., N.E.BURNS, G.WILLIAMS, C.WOLDANSKI, A.B.GAZZANIGA, R.H.BARTLETT

(1974) Changes in coagulation and platelet function during prolonged extracorporal circulation (ECC) in sheep and man.

Trans. Am.Soc.Artif.Int.Organs XX, 239 - 247

FORTH,W., D.HENSCHLER, W.RUMMLER

(1980) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut 3.überarbeitete Auflage, Mannheim, Wien, Zürich, 255

GAUTAM,O.P.

(1965) Haematological norms in goats.

Ind.J.Vet.Sci. 35, 173

GOLLUP,S., A.W.ULIN

(1962) Heparin-induced thrombocytopenia in man.

J.Lab.Clin.Med. 59, 430

GREEN,R.A.

(1980) Activated coagulation time in monitoring heparinized dogs.

Am.J.Vet.Res. 41, 1793 - 1797

GREENWOOD,B.

(1977) Haematology of the sheep and goat.

In: Archer,R.K., C.B.Jeffcott (1977): Comparative clinical haematology. Blackwell Scientific Publications, 305 - 344

HILL,J.D., M.R.De LEVAL, C.H.MIELKE, M.L.BRANSON, F.GERBODE

(1972) Clinical prolonged extracorporeal circulation for respiratory insufficiency: hematological effects.

Trans.Am.Soc.Artif.Int.Organ XVIII, 546 - 552

HOFFERBER,O., R.DIENEMANN

(1954) Der Gehalt des Blutserums klinisch gesunder Ziegen an Ca,P.Mg.

Mh.Vet.Med. 9, 428-431

HOFFERBER,O., I.SCHOLZ

(1953) Blutbild bei gesunden und kranken Ziegen. Mh.Vet.Med. 12, 243 - 248

HOLMAN,H.H., S.M.DEW

(1963) The blood picture of the goat. I. The two-year-old female goat.

Res.vet.Sci. 4, 121 - 129

HOLMAN,H.H., S.M.DEW

(1964) The blood picture of the goat. II. Changes in erythrocytic shape, size and number associated with age.

Res.vet.Sci. 5, 274 - 285

HOLMAN,H.H., S.M.DEW

(1965 a) The blood picture of the goat. III. Changes in haemoglobin concentration and physical measurements occurring with age.

Res. vet.Sci. 6, 245 - 253

HOLMAN,H.H., S.M.DEW

(1965 b) The blood picture of the goat. IV. Changes in coagulation times, platelet count and leucocyte numbers, associated with age.

Res.vet.Sci. 6, 510 - 521

JEGATHEESWARAN,T., V.A.CHING

(1968) The haematology of the adult indigenous goat in ceylon.

Ceylon vet.J. 16, 81 - 84

KOHANAWA,C.

(1928) Beiträge zur vergleichenden Morphologie des Blutes der gesunden Haussäugetiere.

Fol.Haemat. 36, 174

KRAFT,H.

(1964) Labormethoden der Veterinärmedizin bei Haussäugetieren.
2.ergänzte Auflage.
Leik Druckerei, München

KRESS,K., W.STÖCKL

(1964) Über den Kalzium-, Phosphor-, Kupfer- und Eisengehalt im Serum gesunder und an Sarkoptesräude (Sarcoptes rupicaprae) erkrankter Ziegen.
Wien.tierärztl.Mschr. 51, 260 - 265

LEGEAY,G., J.-P.ROUSSEAU, E.EMPISSE, G.GAUDE

(1962) Constantes biochémiques et haematologiques de la chêvre.
Rev.Path.gén. 62, 759 - 762, 765 - 768

LELLBACH,D.

(1977) Fibrinbestimmung nach zwei Methoden bei Hausschwein, Göttinger Miniaturschwein, Ziege und Katze.
Inaug.Diss. Hannover

LENZ-DOROSCHKIN,I.

(1955) Vergleichende Prothrombinzeitbestimmung bei Haustieren.
Inaug.Diss. München

De LEVAL,M.R., J.D.HILL, C.H.MIELKE, M.L.BRAMSON, C.SMITH, F.GERBODE

(1972) Platelet kinetics during extracorporeal circulation.
Trans.Am.Soc.Artif.Int.Organs XVIII, 355 - 358

De LEVAL,M.R., J.D.HILL, C.H.MIEKLE, M.F.MACUR, F.GERBODE

Blood platelets and extracorporeal circulation. Kinetic studies on dogs on cardiopulmonary bypass.

J.Thor.Cardiovasc.Surg. 69, 144 - 151

LEWIS,J.H.

(1976) Comparative hematology: Studies on goats.

Am.J.Vet.Res. 37, 601 - 605

LIPPERT,H.

(1978) SI-Einheiten in der Medizin.
2.durchgesehene Auflage
Verlag Urban und Schwarzenberg , München-Wien-Baltimore

MIELKE,C.H., M.De LEVAL, J.D.HILL,M.F.MACUR, F.GERBODE

(1973) Drug influence on platelet loss during extracorporeal circulation.

J.Thorax.Cardiovasc.Surg. 66, 845 -854

MOHLER,J.R., H.-J.WASHBURN

(1903) Takosis, a contagious disease of goats.

U.S.D.A.Bur.Am.Ind.Bul. 45

NAHAS,R.A., D.G.MELROSE, M.K.SYKES, B.ROBINSON

(1965) Post-perfusion lung syndrome

Lancet 7, 251 - 254

NANGIA, O.P., V.K.AGGARWALL

(1968) Studies on blood cellular constituents of female beetal goats from birth to over five years of age.

Ind.J.vet.Sci. 38, 616

NYMAN,D., N.THURNHERR , F.DUCKERT

(1974) Heparin dosage in extracorporeal circulation and its neutralisation.

Thromb.Diath.Haemorrh. 33, 102 - 104

ODUYE,O.O.

(1976) Haematological values of Nigerian goats and sheep.

Trop.Anim.Hlth.Prod. 8, 131 - 136

REICHERT,E.T., A.P.BROWN

(1909) The differentiation and specifity of corresponding proteins and other vital substances in relation to biological classification and organic evolution. The cristallography of hemo - globins.

Washington, Carnegie Institute, 32

REIDEMEISTER,J.Ch.

(1973) Die extracorporale Zirkulation. In: Chirurgische Operationslehre V, Ergänzung 15 Verlag Urban und Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 3- 13

RICK,W.

(1977) Klinische Chemie und Mikroskopie, 5.Aufl. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 21 - 24, 47 - 56, 100 - 103

ROY, A., K.L.SAHNI,I.C.DATTA

(1965) Studies on certain aspects of goat husbandry. VII.

Ind.J.vet.Sci. 35, 24 - 32

SCARBOROUGH,R.A.

(1931) The blood picture of normal laboratory animals.

Yale J.Biol.Med. 3, 64 (rabbit), 169 (guinea pig), 267 (rat), 272 (mouse), 276(cat), 359 (dog), 431 (horse), 547 (pig),

(1930-31) 4, 69 (cattle,sheep and goat), 323 (birds and bibliography)

SCHALM,O.W.

(1965) Veterinary hematology.

Lea and Febiger, Philadelphia

SCHMUTZLER,W.

(1982) Störungen der Blutgerinnung.
In: Pharmakotherapie, klinische Pharmakologie, 4.Aufl. (Hrsg.) Füllgraff,G., D.Palm
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

SCHOON,A.

(1978) Die Schmerzausschaltung bei Schaf und Ziege.

Inaug.Diss.Hannover

SCHRICKER,K.Th., R.NEUPERT, E.MÖHE

(1967) Auswirkungen der Herz-Lungen-Maschine auf das Gerinnungsverhalten des Blutes.

Med.Welt 27, 2232 - 2239

SHARMA,D.P.

(1973) Age-wise and species-wise haematological studies in farm animals.

Ind.J.Anim.Sci. 43, 289 - 295

VAIDYA,M.B., P.M.VAGHARI,B.M.PATEL

(1970) Haemotological constituents of blood of goats.

Ind.Vet.J. 47, 642 - 647

VINAZZER,H.

(1979) Gerinnungsphysiologie und Methoden im Blutgerinnungslaboratorium.
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart

WARTHIN,A.S.

(1902) The changes in the hemolymph gland of the sheep and goat by splenectomy, hemolytic poisons, and hemorrhage.

J.Med.Res. 2, 435

WELLS,J.T., J.E.SUTTON jr.

(1951) Blood count in the frog, the turtle and twelve different species of mammals.

Am.J.Physiol. 39, 31

WILLIAMS,W.G., G.KENT, A.J.GUNNING, R.SALT, E.H.SPRATT

(1976) Technique for cardiopulmonary bypass in the goat.

Can.J.Surg. 19, 254 - 258

WINTROBE,M.M.

(1933) Variations in the size and hemoglobin content of erythrocytes in the blood of various vertebrates.

Fol.Hematol. 51, 32

WIRTH,D.

(1950) Grundlage einer klinischen Hämatologie der Haustiere, zweite Aufl.
Verlag Urban und Schwarzenberg,
München-Wien-Baltimore

WOODE,J.E., J.W.KIRKLIN, C.A.OWEN jr.

(1967) Effect of bypass surgery on coagulation-sensitive clotting factors.

Mayo Clin.Proc. 42, 724 - 735

Für die Überlassung des Themas sowie die vielfältige Unterstützung spreche ich meinen ganz besonderen Dank Herrn Prof.Dr.E.S. B ü c h e r l aus, Direktor der Chirurgischen Klinik und Poliklinik des Klinikum Charlottenburg der Freien Universität Berlin.

Herrn Prof.Dr.H. P l o n a i t, dem stellvertretenden Direktor der Klinik für Klauentierkrankheiten und Fortpflanzungskunde, danke ich für die Anregungen und Hinweise zur Fertigstellung meiner Arbeit.

Herrn Dr. med.vet.A.F.von R e c u m, D.V.M., Ph.D., Professor of Bioengineering, danke ich für sein stetes aufmunterndes, förderndes Interesse an der Arbeit und seine Hilfe bei Planung und Durchführung der Versuche.

Herrn Prof.Dr.med.vet.G. B ö h m e vom Institut für Veterinär-Anatomie,- Histologie und -Embryologie und seiner Mitarbeiterin, Frau B O R N , danke ich für die Hilfestellungen bei der Anfertigung der histologischen Präparate.

Für die unermüdliche Mitarbeit bei den Laboruntersuchungen möchte ich besonders Frau L i n d b l o m danken.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof.Dr.med.vet. H. L o p p n o w vom Institut für Veterinär-Pathologie, der mir bei der Auswertung und Beurteilung der histologischen Präparate behilflich war.

Den übrigen Mitarbeitern, die bei den Versuchen mitgewirkt haben, danke ich ebenso.

L e b e n s l a u f

Name,Vorname:	M e h l h o r n, Christine Margarete Friederike
Geburtsdatum:	08.02.1954
Geburtsort:	Berlin
Eltern:	Werner Mehlhorn, Rechtsanwalt, Gertrud Mehlhorn geb.Grabe, Hausfrau.
Einschulung:	Ostern 1960, Tews-Grundschule Zehlendorf
Zeugnis der allgemeinen Hochschulreife:	16.01.1973, Werner-von-Siemens Oberschule, Berlin Zehlendorf
Schülerin des Lette-Vereins:	Sommerhalbjahr 1973. Beginn einer Ausbildung als chemisch-biologische Assistentin
Krankenpflegedienst:	10.01.1974 bis 06.03.1974, Ev.Waldkrankenhaus Hubertus.
Immatrikulation:	SS 1974 im Fachbereich Veterinärmedizin der Freien Universität Berlin
Physikum:	14.10.1976, Berlin
Erster Abschnitt der Tierärztlichen Prüfung:	06.10.1977
Zweiter Abschnitt der Tierärztlichen Prüfung:	29.09.1978
Dritter Abschnitt der Tierärztlichen Prüfung:	11.02.1980
Approbation:	19.03.1980

Freie Mitarbeiterin im Klinikum Charlottenburg:	November 1980 bis Dezember 1981 Abteilung für experimentelle Chirurgie, Leiter: Prof.Dr.E.S.Bücherl, Beginn der Doktorarbeit.
Praxisvertretungen:	1982, 1983
Assistentenzeit:	Dezember 1983 bis Juni 1984 in der Tierklinik in Düsseldorf, Leiterin: Dr.C.Teerling, Fachtierärztin für Kleintierkrankheiten
Assistentenzeit:	seit Juli 1984 Praxis Dr.W.Pusch, Berlin

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☏ 3416451
Dissertationen